

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Vidović

**Vizualno senzorni deficiti u ranoj
dijagnostici multiple skleroze**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Vidović

**Vizualno senzorni deficiti u ranoj
dijagnostici multiple skleroze**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011

Rad je izrađen u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa pod nazivom „Oftalmološki deficiti u ranoj dijagnostici i praćenju multiple skleroze“ (šifra projekta 108-1081874-1984) u Službi za neurooftalmologiju Klinike za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Branimir Cerovski

Zahvaljujem mentoru prof. dr. Branimiru Cerovskom na velikoj podršci i pomoći prilikom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Anamariji Barada Jazbec na nesebičnoj pomoći u statističkoj analizi dobivenih rezultata.

Zahvaljujem gosp. Branku Šimatu na velikodušnoj pomoći u izradi rada.

Zahvaljujem medicinskim sestrama Kabineta za perimetriju Klinike za očne bolesti na pomoći prilikom izvođenja perimetrijskog testiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Organizacija osjeta vida u središnjem živčanom sustavu – tijek vidnoga puta	2
1.1.1. <i>Mrežnica</i>	2
1.1.2. <i>Vidni živac</i>	4
1.1.3. <i>Ukriženje vidnih živaca – chiasma opticum</i>	4
1.1.4. <i>Vidni tračci – tractus opticus</i>	5
1.1.5. <i>Vizualni sustav međumozga</i>	6
1.1.6. <i>Asocijativni vidni korteks i viša kortikalna središta</i>	8
1.1.7. <i>Primarna vidna kora</i>	10
1.1.8. <i>Viša vidna kortikalna središta</i>	10
1.2. Multipla skleroza	13
1.2.1. <i>Etiologija</i>	13
1.2.2. <i>Patologija</i>	14
1.2.3. <i>Klinička slika</i>	16
1.2.3.1. <i>Neurološki poremećaji</i>	16
1.2.3.2. <i>Psihički poremećaji</i>	17
1.2.3.3. <i>Ostali simptomi i znakovi</i>	17
1.2.3.4. <i>Neurooftalmološki znakovi</i>	17
1.2.4. <i>Podjela prema kliničkom tijeku</i>	19
1.2.5. <i>Dijagnostički postupak</i>	21
1.2.6. <i>Terapija</i>	21
1.3. Optički neuritis	22
1.3.1. <i>Podjela neuritisa prema anatomskom sijelu</i>	22
1.3.2. <i>Klinička slika akutnog optičkog neuritisa</i>	23
1.3.3. <i>Diferencijalna dijagnoza</i>	24
1.3.4. <i>Liječenje tipičnog akutnog optičkog neuritisa</i>	25
1.3.5. <i>Ostali oblici optičkog neuritisa</i>	26
1.3.6. <i>Povezanost optičkog neuritisa i multiple skleroze</i>	28
1.3.7. <i>Klinička obilježja optičkog neuritisa u djece</i>	29
1.4. <i>Svrha rada</i>	30
2. CILJ I HIPOTEZA RADA	31
2.1. <i>Cilj rada</i>	32
2.2. <i>Hipoteza rada</i>	32
3. ISPITANICI I METODE	34
3.1. <i>Ispitanici</i>	35
3.2. <i>Postupak i metode</i>	37
3.3. <i>Statističke metode</i>	42
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	44
4.1. <i>Rezultati ispitivanja vidne oštine</i>	45
4.2. <i>Rezultati biomikroskopskog pregleda</i>	45
4.3. <i>Rezultati aplanacijske tonometrije</i>	45
4.4. <i>Rezultati oftalmoskopije</i>	46

4.5. Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti.....	46
4.6. Rezultati testiranja vidnog polja	47
4.7. Rezultati testiranja raspoznavanja boja pseudoizokromnim tablicama prema Ishihari	52
4.8. Statistička analiza.....	53
5. RASPRAVA.....	67
6. ZAKLJUČAK	84
7. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU	87
8. SUMMARY	90
9. POPIS LITERATURE.....	92
10. ŽIVOTOPIS	106

POPIS KRATICA

- AON – skupina ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom
- KON – skupina ispitanika koji bolju od multiple skleroze a subjektivnim znacima zamućenja vida i urednom vidnom oštrinom
- SON – skupina ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom.
- KONTR – kontrolna skupina ispitanika
- MS – multipla skleroza
- VP – vidno polje
- ONTT – optic neuritis treatment trial
- MRI – magnetna rezonancija mozga i orbita
- VEP – vidni evocirani potencijali
- CSF – cerebrospinalni likvor

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. ORGANIZACIJA OSJETA VIDA U SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU – TIJEK VIDNOGA PUTA.

1.1.1. Mrežnica

Zrake svjetlosti, prošavši kroz očnu jabučicu, padaju na mrežnicu. Mrežnica je unutarnja od triju ovojnica što okružuju očnu jabučicu: tunika interna – koja se sastoji od za svjetlo osjetljivog sloja, potom pars optika i slijepog dijela neosjetljivog za svjetlosne podražaje – pars ciliaris i pars iridika. Granicu između pars optika i pars ciliaris čini ora serata. Pars optika sadrži osjetne, ganglijske i potporne stanice. Retina se smatra izbočenim, periferno smještenim dijelom mozga i u njoj se odvijaju početne analize svih tipova vidnih podražaja i započinju svi vidni putovi. U mrežnici zraka svjetlosti pada na osjetne stanice: fotoreceptore, čunjiće i štapiće, koje čine prvi neuron vidnog puta. U njima se svjetlosna energija, fotokemijskom razgradnjom i promjenama membranoznog potencijala sinapsi, pretvara u fotoelektrični podražaj i tim se procesom slika koja pada na mrežnicu kodira u signale, čime započinje proces osjeta vida. Fotoelektrični signal, stvoren u čunjićima i štapićima, uzbuđuje bipolarne stanice drugog neurona i on ga prenosi dalje u ganglijske stanice mrežnice koje čine treći neuron vidnog puta. Aksoni ganglijskih stanica retine potom oblikuju vidni živac. Retina se anatomsko-histološki sastoji od 10 slojeva:

1. Retinalni pigmentni epitel;
2. sloj fotoreceptora čunjića i štapića;
3. vanjska granična membrana;
4. vanjski zrnati sloj – sadržava tijela stanica fotoreceptora;
5. vanjski pleksiformni sloj – u njemu se putem sinapsi spajaju fotoreceptori s bipolarnim, horizontalnim i interpleksiformnim stanicama;
6. unutarnji zrnati sloj – u njemu se bipolarne stanice putem sinapsi spajaju s amakrinim stanicama;
7. unutarnji pleksiformni sloj – u kojem se bipolarne stanice spajaju izravno s ganglijskim stanicama, dok se horizontalne stanice uključuju u sinaptički spoj između prvog i drugog neurona;
8. sloj ganglijskih stanica;
9. sloj živčanih vlakana – neuriti ganglijskih stanica skupljaju se u živčana vlakna neurona. Živčana vlakna gornje i donje polovine retine su strogo odvojena, dok su vlakna temporalne i nazalne polovine retine pomiješane do optičkog diska;

10. vanjska granična membrana. ^(1,2,3,4,5,6)

S funkcionalnog stajališta pak mrežnicu tvore tri temeljne stanične zone: sloj fotoreceptora, sloj bipolarnih stanica i sloj ganglijskih stanica, te dvije sinaptičke zone između njih – vanjski i unutarnji pleksiformni sloj. U mrežnici se nalazi pet glavnih vrsta neurona. Tri vrste su neposredno uključena u hijerarhijski prijenos vidnih informacija i to kao prvi (fotoreceptori), drugi (bipolarne stanice) i treći (ganglijske stanice) neuron vidnog puta. ^(1,2,3,4,5,6)

Fotoreceptore čine dobro upoznati čunjići i štapići. Bipolarne stanice tvore 7 bipolarnih neurona, a u vanjskom pleksiformnom sloju dvije su vrste horizontalnih neurona. Dvije preostale vrste retinalnih neurona (horizontalne i amakrine stanice) služe kao interneuroni u lokalnim krugovima mrežnice. Tri glavne populacije ganglijskih stanica mrežnice čine magnocelularne M-stanice (10%) i parvocelularne P-stanice (80%). Ostalih 10% čine heterogene stanične skupine s malim jezgrama – gama-stanice. Stanice se razlikuju prema morfološkim parametrima, npr. veličini jezgre, poljima dendrita, debljini aksona, te svojim neurofiziološkim funkcionalnim svojstvima. ^(6,7,8,9)

Velike M-makrocelularne stanice imaju velika receptivna polja i vrlo dobre sposobnosti reakcije, te fizički odgovorene podražaje. Nadalje pokazuju visoku osjetljivost za kontraste i nisu osjetljive za boju. Ponajprije služe za zapažanje pokreta i dubine. Njihovi debeli aksoni provode informacije velikom brzinom (30–40 m/s) u središnji vidni sustav. ^(6,7,8,9)

Malene P-parvocelularne stanice imaju svojim malim receptivnim poljima velike prostorne, ali vremenski sporije sposobnosti. Njihova osjetljivost za kontraste je mala, reagiraju tonički i njihovi aksoni pokazuju malu brzinu provodljivosti (15–23 m/s). One ponajprije pridonose zapažanju detalja i promatranju boja. ^(6,7,8,9)

Skupina gama-stanica je u usporedbi s M i P-stanicama heterogenija. Karakteristične su male jezgre, dok su polja dendrita široko razgranata, receptivne sposobnosti su različite, a tanki aksoni male brzine provodljivosti (2–18 m/s).

Sve tri populacije stanica šalju aksone putem n. optikusa centralno. M i P-stanice projiciraju se u strijarni vidni put preko talamusa do moždane vidne kore, a treća stanična populacija i kolaterale M-stanica projiciraju se u supkortikalne regije ekstrastrijarnog vidnog puta kolikulis superior i u druge supkortikalne centre u srednjem mozgu, npr. pretektalnu regiju, gdje utječu na refleksne centre.

U mrežnici već počinje usporedna obrada različitih prispjelih podražajnih aspekata u raznim specijaliziranim stanicama. Ovaj princip obrade aktivan je u cijelomu vidnom putu sa sve većim specifičnostima staničnih svojstava i uvijek čvrstim paralitetom.(6,7,8,9)

1.1.2. Vidni živac

Vidni živac stvaraju neuriti ganglijskih stanica retine i tvore ga oko 1,2 milijuna aksona. Oblikuje se u području diska i potom prolazi kroz otvor za prolaz vidnog živca u bjeloočnici, gdje živčana vlakna dobivaju mijelinsku ovojnicu. Vidni živac funkcionalno povezuje osjetne stanice i neurone u retini sa središtima osjeta vida supkortikalnog područja i dio je moždanoga vidnog puta. Stoga se vidni živac i razlikuje od ostalih moždanih živaca i opisuje kao izdanak bijele moždane tvari poput drška na čijem kraju se razvila mrežnica.

Vidni živac se anatomski može podijeliti na intraokularni, intraorbitalni, intrakanalikularni i intrakranijalni dio. U području diska se aksoni grupiraju u fascikuluse, a topografski se razlikuju površna vlakna, prelaminarni dio, dio lamine kribroze i retrolaminarni dio.

Intraorbitalni dio vidnog živca je dug 25–30 mm, promjera je oko 3-4 mm i obavijen je ovojnicama. Vanjsku ovojnicu čini dura, koja na bulbusu prelazi u skleru, dok je u koštanom kanalu čvrsto vezana za periost. Unutarnju ovojnicu tvori pia, a između tih dviju ovojnica nalazi se arahnoida.

Intrakanalikularni dio vidnoga živca počinje ulaskom u foramen optikum. U koštanom kanalu vidni živac prate arterije i vena oftalmika, i one se nalaze ispod i lateralno od samoga živca. Kanalom prolaze i elementi simpatičkoga karotidnog pleksusa. Sam kanal graniči prema gore s frontalnim sinusom, a prema straga s etmoidima. Intrakranijalni dio vidnoga živca proteže se sve do ukriženja vidnih živaca i prosječno je dug oko 10 cm.

1.1.3. Ukriženje vidnih živaca – *chiasma opticum*

Ukriženje vidnih živaca nalazi se ispod prednjeg dijela hipotalamusa, odnosno dna treće moždane klijetke, a ispred infundibuluma hipofize. Iznad je dijela moždane opne što oblikuje prečagu turskog sedla.(6,10)

U ukriženju vidnih živaca križaju se samo živčana vlakna što dolaze iz medijalnih ili nazalnih polovica mrežnice i ujedinjuju se s neukriženim vlaknima iz lateralnih ili temporalnih polovina mrežnice. Vlakna iz superiornih nazalnih kvadranta mrežnice

križaju se u srednjem ili gornjem sloju ukriženja, dok se u donjem i prednjem dijelu ukriženja križaju živčana vlakna iz područja žute pjegice koja leži u mrežnici 4 mm temporalno od papile vidnog živca i u svom centralnom području sadrži foveu centralis – mjesto najoštrijeg vida. Ta se vlakna također dijelom ukrižuju i priključuju vidnom tračku suprotne strane, a dijelom pak ostaju neukrižena i vežu se na istostrani vidni tračak. Iz ukriženja vidnih živaca polaze i vlakna retino-hipotalamičkog puta za utjecaj endokrinog sustava na vidni sustav. (6,10)

1.1.4. Vidni tračci – *tractus opticus*

Vidni tračci polaze s oba stražnja lateralna ugla ukriženja vidnih živaca. Oni sadrže približno polovinu neukrižanih živčanih vlakana iz lateralne istostrane polovine retine, te polovinu ukriženih živčanih vlakana iz medijalne polovine retine kontralateralnog oka. Stoga lijevi vidni tračak vodi podražaje iz lijeve polovine vidnog polja u desnu moždanu hemisferu, a desni vidni tračak vodi podražaje iz desne polovine vidnog polja u lijevu moždanu hemisferu. Oba vidna tračka sadržavaju i živčana vlakna iz područja žute pjegice. U vidnom tračku vjerojatno teku i eferentna živčana vlakna za retinu. (6,7,8,9,10)

Vidni tračci u svojem polaznom dijelu teku donjom lateralnom površinom hipotalamusa, zatim se usmjeruju prema straga, obilazeći moždane pedunkle, i nastavljaju svoj put prema supkortikalnim vidnim centrima, ponajprije lateralnom koljenastom tijelu, te talamičkom pulvinaru i rostralnim kolikulusima u krovu mezencefalona.

Pri kraju svoga toka prema supkortikalnim primarnim vidnim centrima, vidni tračci se dijele, svaki pojedinačno na širi lateralni i manji medijalni korijen. Medijalni korijen usmjerava svoje aksone prema medijalnom koljenastom dijelu, gdje su smještena primarna slušna središta. Lateralni korijeni dijele se potom svaki posebice u živčane snopice (*radiatio tractus opticus*): *pars geniculata*, *pars mesencephalica* i *pars thalamica*. Živčana vlakna mezencefaličkog snopića, koji je treći završni dio vidnog tračka, projiciraju se u primarno refleksno vidno središte srednjeg mozga u gornjim kvržicama (rostralnim kolikulusima). Pri tome mezencefalički snopić pristupa krakovima gornjih kvržica (*brachia colliculorum superiorum*) koji povezuje lateralno koljenasto tijelo i superiorne kolikule. (6,7,8,9,10)

Vlakna mezencefaličkog snopića pretežno su ukrižena, a samo manjim dijelom ostala su neukrižena, te naizmjenično u nizovima potječu iz desnog i lijevog oka. Takav

raspored omogućuje praćenje pokretnih predmeta. Vlakna iz pars talamika usmjerena su u pulvinar talamusa. Vlakna iz najsnažnijeg snopića – pars geniculata, završavaju u koljenastom lateralnom tijelu i završetak su optičkog trakta. (6,7,8,9,10)

1.1.5. Vizualni sustav međumozga

Lateralno koljenasto tijelo najvažniji je dio supkortikalnih vidnih centara, dio je metotalamusa i predstavlja relejnu stanicu – stanicu prekopčavanja striarnog vidnog puta između aksona traktus optikusa i genikulokortikalnih vlakana vidne radijacije. Ova stanica nije samo sinaptički spoj trećega s četvrtim neuronom vidnoga puta, nego i jezgra koja modulira, raspoređuje, prerađuje i usmjerava vidne informacije pristigle putem optičkog trakta iz stanica u mrežnici prema centrima vida u kori okcipitalnog režnja. Jedino u ljudi lateralno koljenasto tijelo (LKT) ima izravnu vezu s vidnim centrima u kori mozga. (6,7,8,9,10)

Lateralno koljenasto tijelo histološki se može podijeliti u dva dijela: dorzalni dio LKT d i ventralni dio LKT V. Ono pokazuje slojevitú građu i u slojevima ventralnog dijela nalaze se velike magnocelularne M-stanice, dok slojevi dorzalnog dijela sadrže malene parvocelularne P-stanice. P-stanice tvore oko 80% ganglijskih stanica LKT. U dijelu ulaska retinalnih aferentnih vlakana pristiglih vlaknima traktusa optikusa (rostralni dio), vide se 4 sloja, dok se u srednjim i kaudalnim razinama uočava šesteroslojna građa, čiji se slojevi označuju brojevima 1 do 6. Pritom prvi i drugi sloj (tzv. M-slojevi) sadrže velike M-stanice, a slojevi 3–6 sloja malene P-stanice. Otprilike 30% stanica LKT su inhibitorni interneuroni s jačim inhibitornim učincima na okolna polja. LKT modulatornim ulazima primaju kolinergična, adrenergična, serotoniniska i histaminska vlakna iz superkortikalnih sustava, a genikularni neuroni imaju znatan utjecaj na stanja budnosti i sna.

Između pojedinih slojeva nalaze se tzv. interlaminarne fibrozne zone, S ili interkalirani slojevi, koji također sadrže neke neurone. (6,7,8,9,10)

U LKT započinju aferentna genikulo–kortikalna vlakna i tvore 4. neuron vidnoga puta povezujući primarna supkortikalna vidna središta međumozga s vidnim područjima kore zatiljnog moždanog režnja (area striata). Kortikalni neuroni vidnoga puta polaze s dorzolateralne površine LKT i tvore genikulokortikalni put – *tractus geniculocorticalis*. Genikulokortikalnim vlaknima priključuju se i vlakna iz talamičkog pulvinara, koja završavaju u 19. Brodmannovom polju, te vlakna što ulaze u rostralne kolikuluse. Dio vlakna oblikuje perigenikulatnu kapsulu – kompleks nukleus perigenikulatusa, uski

polumjesečasti tračak neurona, a čine ga genikulokortikalni i kortikogenikulatni aksoni (uzajamne neuronske veze LKT i kore mozga. Nukleus perigenikulatus je odvojen od ostalih talamičkih nukleusa lateralnom medularnom laminom, dodiruje posteriorni krak kapsule interne, a sadržava inhibitorne neurone s velikim receptivnim poljima i binokularnom inervacijom, koji se projiciraju natrag u LKT, gdje predstavljaju osnovu inhibitornog povratnog djelovanja. Slično djeluju i stanice nukleusa retikularis talamusa (tanki sivi sloj ukriženih vlakana na vanjskoj površini talamusa unutar i lateralno na vanjskoj medularnoj lamini, što su položeni dorzalno nukleusu perigenikulatusu) koje imaju veliko značenje u upravljanju stanjem sna i budnosti. (6,7,8,9,10)

U daljnjem tijeku živčana vlakna vidne radijacije prolaze kroz trokutasto Wernickeovo polje, potom kroz retrolentiformni dio unutarnje čahure (capsula interna – pars retrolentiformis) i usmjeruju se prema natrag te lepezasto šire kroz središnju bijelu masu moždane polutke (centrum semiovale). Tu vidna radijacija oblikuje Flechsingovo koljeno u sljepoočnom režnju i, odijeljena tapetumom od zatiljnog roga, okružuje postraničnu moždanu klijetku i zaokreće prema stražnjem polu zatiljnog režnja, a neuroni završavaju u elementarnom vidnom području moždane kore. U čovjeka se elementarno ili primarno vidno područje moždane kore (senzovizualno središte) nalazi gotovo u cijelosti na unutarnjoj, a samo djelomično na vanjskoj površini zatiljnog pola moždane polutke u području prugastog polja (area striata). Prugasto polje čini područje korteksa oko kalkarinealnog žlijeba, a nazvano je tako po Gennarijevoj svijetloj liniji u četvrtom sloju toga područja moždane kore. Prugasto polje obuhvaća žlijeb kalkarinusa sa susjednim donjim dijelovima kuneusa i gornjim dijelom jezičaste vijuge (gyrus lingualis), a čine 17. Brodmannovo polje. Pritom u području gornje usne žljebasto završavaju neuroni iz istostranoga gornjega kvadranta mrežnice. Vlakna iz istostrane polovine pjege završavaju u stražnjem dijelu žlijeba, bliže zatiljnom žlijebu i zapremaju gotovo trećinu vidnog područja. (6,7,8,9,10)

Prugasto polje – area striata – također je slojevite građe sa 6 glavnih slojeva:

1. molekularni sloj
2. vanjski zrnati sloj
3. vanjski piramidni sloj sa 2 podsloja: 3a i 3 b
4. unutarnji zrnati sloj s 4 podsloja: 4a, 4b, 4c α i 4c β
5. unutarnji piramidni sloj sa 2 podsloja: 5a i 5b
6. polimorfni sloj sa 2 podsloja: 6a i 6b

Genikulokortikalna vlakna, vlakna vidne radijacije završavaju u 4. i 6. sloju korteksa. Četvrti sloj, unutarnji zrnati sloj sastoji se iz 4 podsloja, od kojih svaki ima precizno određene neuronske veze. Aksoni P parvocelularnih slojeva LKT završavaju u podslojevima 4a i 4cβ. Aksoni pak iz magnocelularnih slojeva LKT završavaju u podsloju 4cα. Podsloj 4b odgovara Gennarijevoj svijetloj liniji i sačinjen je iz masivnih snopova intrakortikalnih horizontalnih veza.

U prugastom polju (area striata) stvara se slika koja je točna kopija slike oblikovane u mrežnici i stoga je area strijata nazvana kortikalnom retinom. Gornji kvadranti retine prikazani su superiorno ili dorzalno fisuri kalkarini, a donji kvadranti ispod ili lateralno fisuri. Makularna projekcija obuhvaća široki posteriorni dio areje strijate. (6,7,8,9,10)

1.1.6. Asocijativni vidni korteks i viša kortikalna središta

Asocijativni vidni korteks okcipitalnog režnja odgovara 18. i 19. polju, odnosno areama po Brodmannu.

Prugasto polje, odnosno areu strijatu (17. polje po Brodmannu) okružuju dvije kortikalne areje također povezane s vidnim funkcijama mozga. To je 18. areja po Brodmannu, koja neposredno okružuju areju strijatu, ali je od nje oštro ograničena (area parastriata). 18. polje pak okružuje area peristrijata (19. polje po Brodmannu), koja je veća od 18. areje i zauzima odgovarajući veći dio konveksiteta zatiljnog režnja. 18. area prima magnocelularna M-vlakna iz sloja 4b i 4cα korteksa, te predstavlja prvu kortikalnu regiju u vizualnoj hijerarhiji i sadrži stanice za prepoznavanje kontura, analizu oblika, boja i orijentacije. 19. areja prima parvocelularna i magnocelularna vlakna iz vizualne areje 4 i šalje ih u srednji temporalni korteks. Sadržava stanice za orijentaciju i smjer kretanja.

Areja 18 po Brodmannu, a osobito areja 19 vjerojatno su osnove za tumačenje vidnih utisaka i njihova uključivanja s drugim impresijama. Nadalje, ove vizualne areje sudjeluju u kortikalnim vidnim refleksima, koji su od najveće važnosti za normalnu vidnu funkciju u osiguravanju fiksacije objekata koji su u središtu zanimanja. Osim toga ove areje su važne za vizualnu percepciju viših i kompleksnijih razina.

Unutar asocijativnog korteksa postoji veći broj fiziološki manje-više jasno definiranih vidnih areja. Štoviše, mnoge se areje nalaze u područjima parijetalnog temporalnog moždanog režnja. Uzajamne su pak asocijativne veze ovih područja (kao i njihove supkortikalne projekcije) vrlo brojne i složene. Asocijativna vlakna povezuju aktivnosti različitih kortikalnih područja i prisutna su u velikom broju u moždanom

korteksu. To su vrlo kratki aksoni i nalaze se pretežno unutar sive tvari korteksa, dok se nešto dulja vlakna nalaze u bijeloj tvari i teku od jednog girusa do drugog, te konačno duga vlakna koja čine snopove koji međusobno povezuju regije u polutkama mozga. Te asocijativne veze mogu se podijeliti u dvije temeljnje skupine: ascedentne ili uzlazne veze i descedentne ili silazne veze. Ascedentne projekcije idu od primarnih prema hijerarhijski višim kortikalnim regijama, dok descedentne predstavljaju povratne informacije za hijerarhijski niže areje iz područja “više analize” vidnih informacija. U organizaciji prijenosa vidnih informacija, prema nekim mišljenjima, istaknutu ulogu ima pretpostavka o postojanju dvaju glavnih putova sustava ili kanala za prijenos vidnih informacija. To su sustav za percepciju boja i sustav za percepciju kretanja. Prvi služi za razlikovanje boja i percepciji finih detalja, dok drugi sustav prima informacije kretanja, niskokontastne podražaje i stereoskopski vid. Oba sustava su zastupljena na svim hijerarhijskim razinama vidnoga sustava. Pretpostavlja se da ova dva paralelna i razdvojena sustava za prijenos vidnih informacija započinju već u mrežnici i putem LKT dopijevaju u vidni korteks. Pretpostavka je nadalje da je jedna od osnovnih zadaća primarnog korteksa razdvajanje različitih vrsta vidnih informacija (osjeti boja, oblika kretanja i stereoskopske dubine), te da tako razdvojene informacije, putem asocijativnih povezanosti, usmjeri u odgovarajuće vidne areje na daljnju obradu. Informacije o boji i finim detaljima promatranog objekta, putem P-stanica i P-slojeva LKT, dolaze u 4a i 4c β slojeve moždanog korteksa i odatle se kratkim intrakortikalnim vezama prijenose neuronima u 2. i 3. sloj moždane kore. Informacije pak o kretanju objekta dolaze preko M-stanica i M-slojeva u LKT, u sloj 4c α moždanog korteksa, te kratkim intrakortikalnim vezama prelaze u sloj 4b i neurone u slojevima 2. i 3. korteksa. Odatle informacije putuju intrakortikalnim i dugim projekcijskim aksonima u srednju temporalnu areju u dubini sulkusa temporalis superiora, a aferentnim kortiko–kortikalnim vezama dopijevaju u parijetalno područje moždane kore. Parijetalna vizualna moždana kora ne prima samo dosad opisane projekcije nego i pritjecanja iz ekstrastrijarnog vidnog puta preko superiornih kolikula i putamena talamusa. Svaki sustav uključuje više area, od kojih svaka predstavlja različitom hijerarhijsku razinu. Prema tome modelu ova dva temeljna sustava divergiraju na raznim ekstrastrijarnim razinama i jedan je usmjeren u parijetalni, a drugi u temporalni moždani režanj, pri čemu je parijetalno područje uključeno u percepciju prostornih odnosa, a temporalno u vidno prepoznavanje objekata. (6,7,8,9,10)

1.1.7. Primarna vidna kora

Primarna vidna kora zaprema 17. Brodmannovo polje, odnosno areal koji je završno odredište genikulokortikalnih vlakana, a ima 6 slojeva:

1. molekularni sloj
2. izvanjski zrnati sloj
3. izvanjski piramidni sloj
4. unutarnji zrnati sloj podijeljen na 4 podsloja A, B, C α i C β
5. unutarnji piramidni sloj
6. polimorfni sloj

Genikulokortikalna vlakna završavaju u 4. i 6. sloju. Parvocelularni aksoni završavaju u sloju 4A i C β i u sloju 6, a magnocelularni u 4C α i u 6. sloju. Iz slojeva 4C parvocelularni i magnocelularni sistemi projiciraju aksone u slojeve 2, 3, 4B. U slojevima 2 i 3 također završavaju vlakna iz interlaminarnih zona LKT, a iz tih se slojeva vlakna projiciraju u slojeve 5 i 6. Piramidne stanice iz sloja 5 projiciraju se u gornje kolikule, a piramidne stanice iz sloja 6 šalju aferentne aksone u LKT. Stanice u sloju 4C mogu se neurofiziološki usporediti sa stanicama retine i LKT, a stanice u ostalim slojevima pružaju viši specifični odgovor, pa su za njih potrebni kompleksniji podražaji. Osnovne značajke kortikalnih stanica jesu okularna dominacija i specifičnost podražaja za orijentaciju kretanja, smjer kretanja i boje. Stanice različite specifičnosti povezane su prema karakterističnim topografaskim pravilima.(6,7,8,9,10)

1.1.8. Viša vidna kortikalna središta

Osamnaesto Brodmannovo polje, odnosno Vizualni areal 2 prima magnocelularna vlakna iz sloja 4B V1 i to je prva kortikalna regija u vizualnoj hijerarhiji gdje se nalaze pojedine stanice odgovorne za raspoznavanje kontura, Istodobno se tu nalaze i specifične stanice odgovorne za analizu oblika, boja i orijentacije. Brodmannovo polje 19, odnosno Vizualni areal 3 prima parvocelularna i magnocelularna vlakna iz V4, a šalje ih u V5 (MT), te sadrži i stanice specifične za celularnu orijentaciju, smjer kretanja, te disparitet. Okcipitomedijalno površinski se nalazi vizualni areal 4, koji dobiva vlakna parvocelularnih stanica iz vizualnog areala 2, te magnocelularnih stanica iz vizualnog areala 3, a sadržava stanice specifične za boju i orijentaciju, te raspoznavanje detalja.

Ventrolateralno od križanja sulkusa temporalis inferior sa sulkusom okcipitalis lateralis nalazi se vizualni areal V5 ili MT (mediotemporalni korteks) koji dobiva

vlakna magnocelularnih stanica u vizualnom arealu 1, 2 i 3, a sadrži stanice specifične za pokrete, orijentaciju i disparitet.

Svjesna vizualna percepcija

I. Temporalni put

Vizualna percepcija objekta počinje u primarnoj vidnoj strijarnoj kori mozga, a nastavlja se preko vizualnih areala 2, 3, i PIT (posteriorna inferotemporalna područja), završava u inferotemporalnom korteksu (ITK). U ITK stanice su specifične za obradu i odgovor na oblik i površinske detalje, a imaju velika receptivna područja.

II. Parijetalni put

Parijetalni put sadržava vlakna iz primarne striarne kore mozga V1 preko vidnih areala 2 do 5 te uz različit broj uklopljenih stanica završava u parijetalnom korteksu u dorzalnoj prestrijalnoj regiji, ventrointerparijetalnoj brazdi (VIP) i lateralnom intraparijetalnoj brazdi (LIP) parijetalne regije 7a. U parijetalnom korteksu završavaju i dodatna vlakna iz ekstrastrijalnog vidnog puta preko gornjih kolikula i pulvinara talamusa. Vizualni odgovor mnogih stanica u parijetalnom korteksu utječe na motoričke akcije. Informacija dalje, putem vlakana, ide prema parijetofrontalnom korteksu, području koje je odgovorno za prateće poglede oka. Područja VIP, LIP i 7a su istodobno povezana s premotoričkim korteksom, te utječu na pokrete ruku. Stanice u prednoj interparijetalnoj regiji reagiraju na veličinu i orijentaciju, te putem premotoričkog korteksa utječu na hvatajuće kretnje ruke. Gotovo sve stražnje parijetalne regije preko veza s gornjim kolikulima nadziru sakadične očne pokrete. Stanice u STP području odgovorne su za prepoznavanje kretajućih koherentnih oblika, a stanice iz vizualnih područja superiornih i mediotemporalnih mogu prepoznavati apstraktne prezentacije.

Ekstrastrijarni vidni put

Nesvjesne funkcije vidnoga sustava.

Supkortikalni vizualni sustav uključuje niz struktura koje primaju vlakna iz retine, kao i nekoliko daljnjih područja stanica koje su vizualno kortikalnim eferencama uračunata u vidne funkcije.

Kolikuli superiores su osim u LKT području, gdje završavaju vlakna retinalnih aferentnih putova, također povezani aksonima M i gama-stanica retine, te svrstani u magnocelularni sustav.

Gornji kolikuli također su višeslojne strukture i oblikuju ih 4 bijela sloja živčanih vlakana i tri sloja sive tvari. Uz površinu gornjih kvržica ponajprije je pojasni bijeli sloj, zatim slijede sloj pepeljasto sive tvari, pa optički bijeli sloj, zatim srednji sloj sive tvari, srednji bijeli sloj, potom sivi sloj lemniska i napokon duboki bijeli sloj. Pritom gornji slojevi sadrže retinalna i kortikalna vlakna i odgovorni su za percepciju promatranja i pažnje, a šalju vlakna u donji pulvinar, nukleus parabigeminalis, pretektum, LKT i pregenikulatum. Unutarnji slojevi obavljaju vizualno-motoričke funkcije i primaju somatosenzorne, auditorne, vizualne i motoričke informacije iz drugih supkortikalnih struktura, kao i posteriornih parijetalnih područja vidnog sustava. Vlakna iz dubokih slojeva projiciraju se u formatio retikularis moždanog debla i paramedijalne pontine retikularne formacije, zatim u formatio retikularis srednjeg mozga i k okulomotornim jezgrama i malom mozgu.

Obilježja vizualnih stanica gornjih slojeva su velika receptivna područja i tranzitorni odgovori kratke latencije. Uglavnom nisu osjetljivi za podražaj boja. Stanice dubokih slojeva su fiziološki multimodalne i aktiviraju se u sakade.

Retinotopna organizacija gornjih slojeva pokazuje kontralateralno vidno polje s centralnim područjem na rostrolateralnom polu, periferni dijelovi vidnog polja su raspoređeni kaudalno, gornje vidno polje leži medijalno, a donje lateralno.

Odgovorna svojstva vizualnih stanica gornjih slojeva pokazuju se velikim receptivnim poljima, kratkim latencijama i tranzitornim odgovorima i većinom nemaju osjetljivost za boje. Stanice dubokih slojeva fiziološki su multimodalne.

Druga najvažnija struktura supkortikalnog vizualnog sustava ekstrastrijatnog puta jest pulvinar talami. Pulvinar talami je medijalni dio stražnjega dijela talamusa. Prima vlakna iz drugih talamičkih jezgara te šalje kortikalne projekcije. Jezgra koja zauzima stražnju trećinu talamusa zajedno s lateroposteriornom jezgrom čini funkcionalnu cjelinu i talamički teritorij. Neuron pulvinara projiciraju svoje aksone u asocijativni vidni korteks, ali i u primarni, gdje aksoni završavaju u slojevima različitim od onih u kojima završavaju projekcije LKT. Pulvinar također prima brojne projekcije iz drugih različitih područja korteksa, te različitih supkortikalnih struktura, pri čemu su osobito važne projekcije iz gornjih kolikula i S-slojeva LKT.

Pulvinar inače ima 4 glavna dijela:

- Inferiorni dio – vizualni dio, sadrži tri jezgre. Središnja jezgra dobiva vlakna iz gornjeg kolikula, vizualne kore mozga, a šalje vlakna u prestrijaru vizualna kortikalna područja. Medijalna jezgra djeluje kao produžetak mediotemporalnog

područja, a posteriorna jezgra dobiva aksone iz gornjih slojeva gornjih kolikula i šalje ih u stražnja parijetalna vizualna kortikalna područja

- lateralni dio – vizualni dio, je relejna stanica između strijarnog i ekstrastrijarnog puta.
- medijalni dio – nije u sklopu vidnog sustava
- anteriorni dio – nije u sklopu vidnog sustava. (6,7,8,9,10)

1.2. MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza najčešća je kronična bolest središnjega živčanog sustava i pripada širokoj i važnoj skupini bolesti koje obilježuje razaranje mijelinskih ovojnica živčanih vlakana u mozgu, kralježničnoj moždini i vidnim putovima. Primarno je to upalna bolest praćena nastankom žarišta – plakova demijelinizacije, te ograničenom pojavom remijelinizacije u različitim razinama bijele moždane tvari. (11)

Multipla skleroza se u literaturi može naći pod različitim nazivima. Tako se u anglosaksonskoj literaturi nalazi naziv Multiple sclerosis (skraćenica MS), a sličan naziv se nalazi i u njemačkoj literaturi – multiple sklerose. U francuskoj literaturi upotrebljava se naziv Sclerose en plaques disseminées. Isto tako se upotrebljava naziv Encephalomyelitis disseminata. (11)

Prvi patološkoanatomski opis multiple skleroze daje J. Cruveilhier 1842. godine, te R. Carswell, dok su kliničku sliku prvi opisali F. T. Frerichs 1849. godine, Türek 1885. godine, te W. Valentiner 1856. godine. Iste godine detaljan opis daju M. Charcot i Vulpian. Vrlo važne radove o multiploj sklerozi objavljuju E. V. Leyden, E. Rindfleisch, L. Leo, M. Oppenheimer, A. V. Strümpel i drugi. (11)

1.2.1. Etiologija

Etiologija MS još je uvijek nejasna i stavlja je u skupinu još neriješenih problema suvremene medicine izazivajući posebno zanimanje istraživača i pobuđujući velike napore u traženju odgovora na dva glavna pitanja: 1) što uzrokuje pojavu demijelinizacije i plakova u središnjemu živčanom sustavu, te koji su nepoznati egzogeni i/ili endogeni agensi žive ili mrtve prirode koji uzrokuju i potiču proces demijelinizacije. 2) Istodobno je potaknuto intenzivno traženje odgovora na pitanje koje se metode liječenja, na osnovi današnjeg iskustva i znanja, moraju primijeniti da bi se usporilo napredovanje multiple skleroze, da se barem uspori, ako ne posve spriječi recidiviranje šubova bolesti te spriječi nastanak motoričkog, psihičkog i vidnog

invaliditeta. Mnogi autori iznose različite teorije o mehanizmima koje uzrokuju demijelinizaciju. Mogućim se uzrokom smatra:

- *slow virus* infekcija, odnosno autoimunizacija, iako mnogo toga pokazuje da su pobuđeni kompleksnim međusobnim odnosima genetskih, infektivnih, imunoloških i biokemijskih mehanizama.
- Možda je uvjetovana prirođenom dispozicijom. Također postoji i uloga naslijeđene predispozicije. Tako je rizik od pojave MS u prvih rođaka oko 15 puta veći nego u ostale populacije. (12) Svi ti čimbenici navodno uzrokuju oštećenje i propusnost krvno-moždane barijere u području plaka, a Poser i Brinar nakon svojih istraživanja smatraju da je poremećena propusnost krvno-moždane barijere odlučujući čimbenik u patogenezi multiple skleroze. (13) Otvaranje krvno-moždane barijere, bez obzira na uzročni mehanizam, dvosmjerna je ulica koja dopušta ulazak stanicama i različitim medijatorima u moždani parenhim, ali isto tako izlazak razgradnim proizvodima mijelina.
- Multipla skleroza je inflamatorna bolest specifična za središnji živčani sustav. Etiologija bolesti još nije u cijelosti poznata, ali se smatra da bi mogla biti uzrokovana imunološkim uzrokom koja uključuje medijatore b i t. Na to upućuje sljedeće: izražen B-stanični odgovor u središnjem živčanom sustavu kao odgovor na povišeni broj mononuklearnih stanica u CSL i intratekalnoj produkciji imunoglobulina, histopatološko obilježje inflamacija i selektivna destrukcija mijelina s akumulacijom aktiviranih t-stanica i humanih leukocitnih antigena, povišenje broja stanica koje spontano produciraju i izlučuju citokine, povezanost multiple skleroze s genima klase HL A class II haplotipova DR15, DQ 6 i Dw 2 koji imaju imunološki odgovor, sličnost multiple skleroze i eksperimentalnog autoimunog encefalitisa koji je uzrokovan autoimunim poremećajima, završna patološka slika multiple skleroze ostaje ista – stvaranje plakova s oštro ograničenim rubovima

1.2.2. Patologija

Već pri makroskopskom pregledu mozga leptomeninge se čine zadebljanima, a mozak izgleda prekriven kortikalnim sivim pokrivačem. Karakteristična patološka promjena u bolesnika s multiplom sklerozom je plak – cirkumstrižno oštećenje u kojem počinje patološka destrukcija mijelinskih ovojnica živčanih vlakana. Pregledom moždanog debla katkada se uočavaju sivkasti čvorovi na bazi ponsa i u IV. moždanom

komori, te sivkasta ili crvenkasta žarišta demijelinizacije, koja mogu dosegnuti veličinu leće, a mogu biti ovalnog, okruglog ili mrljastog oblika. Plakovi se razlikuju jedan od drugoga po veličini, obliku i građi, što pak ovisi o njihovoj starosti. Svježe lezije su mekanije i ružičaste boje, dok su lezije koje postoji više tjedana ili mjeseci bjelkaste ili sivobijele boje, gelatinozne i tvrde na dodir, dok su starije lezije sive. Demijeliniziranim promjenama izmijenjeni vidni živci su manji nego što je uobičajeno i blijedosive su boje. (12)

Mikroskopski, histopatološke promjene mozga, kralježnične moždine i vidnih živaca veće su nego što bi se pomislilo prema povijesti bolesti i kliničkom nalazu. Tako se patološke promjene karakteristične za MS mogu naći u osoba koje nisu imale kliničkih simptoma i znakova koji bi upućivali na MS, te znakova optičkog neuritisa (tzv. *silent* lezije). Perivaskularno se mogu naći limfoplazmacelularni infiltrati. Upalni infiltrati se sastoje od limfocita, velikih mononukleara, plazma stanica i makrofaga. Makrofagi i limfociti, poglavito CD 4 i T-limfociti predominantne su stanice u područjima aktivne demijelinizacije. Takvim promjenama može biti zahvaćen čitav središnji živčani sustav, iako se promjene najčešće nalaze periventrikularno. Patohistološki se plakovi u kroničnoj fazi bolesti mogu podijeliti na:

- kronične inaktivne plakove koji su uočljivi u bolesnika sa stabilnim oblikom bolesti, a isto tako i u bolesnika bez kliničkih znakova bolesti. Lokalizirani su periventrikularno, u vidnim živcima optičkoj hijazmi i kralježničnoj moždini. Obilježeni su potpunom odsutnošću demijelinizirajućih aksona.
- kronične aktivne plakove koji se mogu utvrditi na rubnim područjima perivaskularne i parenhimalne upale. Pritom su prisutni aktivni makrofagi, glijalna hipertrofija i hipercelularnost. Kronični aktivni plakovi su slabije ograničeni od okoline u odnosu na kronične inaktivne plakove
- sjenasti plakovi su plakovi u kojih je prisutna remijelinizacija. Remijelinizacija nastaje pri regresiji upale i poboljšanju neuroloških funkcija. (12)

Ultrastrukturna istraživanja plakova potvrdila su infiltraciju upalnih stanica i fagocitozu mijelina. Mehanizmima remijelinizacije, u kojima oligodendroglija ima važnu ulogu, može se protumačiti remisija simptoma. (12) Gardner utvrđuje zadebljanje krvnih žila mrežnice i vidnog živca, ali ne i promjene karakteristične za periflebitis. (14) Mogensen, autopsijom i histološkom egzaminacijom retine, vidnih živaca, klijazme i vidnih putova petoro umrlih pacijenata s definitivnom MS, utvrđuje promjene. U svih 10 analiziranih vidnih živaca nalazi plakove koji zahvaćaju 5–90% presjeka vidnoga

živca, a najveći plak ima 1000 µm u promjeru. Periflebitis je nađen u 3 vidna živca. U 2 od 3 analiziranih kijazmi nalazi se postojanost plakova, dok i u 1 se utvrđuje periflebitis. Vidni trakt je analiziran samo u jedne umrle osobe, te je u oba trakta utvrđena postojanost plakova, dok se periflebitisa ne nalazi.⁽¹⁵⁾ Bell opisuje histološki izgled optikusa i optičkog trakta u preminulog 45-godišnjeg muškarca. On nalazi u oba optikusa gliozu i fibrozu, te demijelinizaciju, dok su meningealnim ovojnica vidnoga živca i kijazme pronađeni elementi kronične upale. Demijelinizirajući plakovi bili su prisutni i u genikulo–kalkarinom i u optičkom traktusu. (16)

1.2.3. Klinička slika

Multipla skleroza se često prezentira kao klinički izolirani sindrom (CIS) koji upućuje na demijelinizirajuću leziju moždanog debla, vidnoga živca, cerebeluma ili kralješnične moždine. Najčešći simptomi su umor, poremećaj hoda koji dovode do smanjenja pokretljivosti, poremećaj motorike crijeva i mikcije, poremećaji vida, promijenjeno kognitivno ponašanje, bol, senzorne smetnje.

1.2.3.1. Neurološki poremećaji

Motorički simptomi i znakovi

Smetnje motorike obično su početni simptom u 30–40% bolesnika s multiplom sklerozom. Ovi klinički znakovi uzrokovani su procesom demijelinizacije kortikospinalnog trakta, obično u kralježničnoj moždini. No mogu biti zahvaćeni i ostali dijelovi, poput medularne piramide, baze ponsa, cerebralnih pedunkula, bijele tvari moždanih hemisfera i sl. Najčešći simptomi su osjećaj težine, ukočenosti ili boli u jednom ili više ekstremiteta. Na početku bolesti obično biva parezom zahvaćen jedan ekstremitet, no znatno češće, a pogotovo poslije, tijekom napredovanja bolesti, bivaju zahvaćene obje noge, sa slikom spastične parapareze. Tijekom bolesti intenzitet pareza se mijenja tako da i nakon jako izraženih spastičnih parapareza mogu nastati znatna poboljšanja. Spasticitet i spastička pareza mogu zahvatiti i gornje ekstremitete. Trijas simptoma: nistagmus, skandirajući govor i intencijski tremor karakterističan za multiplu sklerozu, nalazi se samo u znatno uznapredovalim slučajevima. Klonus je često prisutan. U većine pacijenata s oštećenjem kortikospinalnog trakta može se utvrditi hiperaktivnost dubokih tetivnih refleksa. (11,12,17)

Senzorni simptomi i znakovi

Senzorni simptomi su kod multiple skleroze često prisutni i mogu biti početni simptomi bolesti u 20-55% bolesnika, a često nisu praćeni istodobnim neurološkim simptomima. Najčešći su senzorni simptomi senzacije poput peckanja kože i osjećaja napetosti, poveza oko noge ili abdomena. Također su prisutni osjećaj zujanja, zvonjave ili brujanja, te osjećaj mravaca, trnaca i struje. (11,12,17)

Cerebelarni simptomi i znakovi

Cerebelarni simptomi i znakovi također se pojavljuju razmjerno često u bolesnika s multiplom sklerozom, ali uglavnom u onih s potvrđenom proširenom bolešću. Rijetko se pojavljuju kao prvi znak. Tako se mogu pojaviti ataksija s ataktičkim hodom, asinergija, adiadohokineza, dismetrija ekstremiteta, intencijski tremor i poremećaj govora. U nekih se bolesnika može razviti i potpuna dizatrija. (11,12,17)

1.2.3.2. Psihički poremećaji

Psihijatrijski znakovi mogu se pojaviti u bilo kojoj fazi multiple skleroze. Najčešći psihički poremećaji su promjene kognitivne funkcije, depresija i euforija, te euronija.

- Promjene kognitivne funkcije mogu biti izrazite, a također se mogu pojaviti u supkliničkom obliku, koji se otkrije tek specifičnim psihijatrijskim i psihologijskim testiranjem. Može biti prisutna i amnezija.
- U bolesnika s multiplom sklerozom često se pojavljuje i depresija. Smatra se da otprilike 75% bolesnika pati od depresivnih faza tijekom bolesti.
- Euforija se vrlo rijetko pojavljuje, a i tada obično u bolesnika s kroničnim tijekom bolesti. (11,12,18,19)

1.2.3.3. Ostali simptomi i znakovi

U tijeku multiple skleroze mogu se pojaviti umor, kao jedan od najčešćih subjektivnih simptoma, zatim patološki refleksi, Lhermitteov znak, bolni sindromi, npr. neuralgija trigeminusa, slabost n. facijalisa, nevoljne kretnje lica, poremećaj okusa, auditorni poremećaji, tinitus, vertigo, promijenjeni osjet mirisa, poremećaji mokrenja i defekacije. U muškaraca se pojavljuje i impotencija. (11,12,17)

1.2.3.4. Neurooftalmološki znakovi.

Neurooftalmološki znakovi mogu se podijeliti u dvije velike kategorije: one koje zahvaćaju vidno–osjetilni sustav i one koje zahvaćaju okulomotorni sustav.

Vidni znakovi

Vidni znakovi mogu biti uzrokovani bolestima mrežnice, uveje, vidnoga živca, hijazme i posthijazmalnim dijelom vidnog puta

1. Retinske lezije se mogu pojaviti u obliku periflebitisa, koji može biti fokalni ili difuzni i izrazito ekstenzivan. Osim te promjene, opisani su retinalna ishemija i ablacija retine.

2. Uveitis je češći i do 10 puta u odnosu na ostalu populaciju

- a) prednji uveitis je najrjeđi, a obično se pojavljuje u obliku granulomatozne upale,
- b) pars planitis najčešći je oblik uveitisa koji se pojavljuje u bolesnika s multiplom sklerozom.
- c) stražnji uveitis se pojavljuje razmjerno rijetko.

3. Optički neuritis može biti prvi znak pojave multiple skleroze. U bolesnika koji boluju od multiple skleroze može se pojaviti u tri oblika

- a) akutni optički neuritis
- b) kronični optički neuritis
- c) supklinički optički neuritis (20,21,22,23,24,25)

Okulomotorni znakovi

Bolesnici koji boluju od multiple skleroze mogu razviti poremećaje fiksacije, motiliteta, a ti znakovi mogu biti i prvi simptomi multiple skleroze.

1. Poremećaj fiksacije

- a) nistagmus – najčešća promjena
- b) sakadični pokreti

2. Poremećaji motiliteta

- a) supranuklearne lezije su uzrokovane demijelizirajućim lezijama frontalnog režnja (poremećaji horizontalnih pokreta s pogledom na suprotnu stranu lokalizacije plaka, a ako su smještene bilateralno, mogu uzrokovati poremećaj konjugiranih vertikalnih pokreta), okcipitalnog i parijetalnog režnja (poremećaji horizontalnih pokreta s pogledom na istu stranu lokalizacije plaka), moždanog debla (unilateralne ili bilateralne pareze horizontalnih pokreta)
- b) nuklearne lezije su uzrokovane lokalizacijom demijelinizirajućih žarišta u moždanom deblu, čime nastaje oštećenje jezgara bulbotornih živaca, što

ima za posljedicu djelomičnu ili potpunu kljenut navedenih živaca, dok jedino plakovi u jezgrama abducensa, umjesto pareze, uzrokuju oštećenje horizontalnih pokreta s pogledom na istu stranu lokalizacije plaka

- c) internuklearne lezije uzrokuju internuklearnu oftalmoplegiju
- d) infranuklearne lezije uzrokuju pareze bulbomotornih živaca, a najčešće biva zahvaćen n. abducens
- e) udružene lezije su posljedica demijelinizirajućih lezija koje su proširene po moždanom deblu uzrokujući poremećenu pokretljivost oka kao kombinaciju supranuklearnih, internuklearnih, nuklearnih te infranuklearnih zona demijelinizacije. (12,24,26)

1.2.4. Podjela bolesti prema kliničkom tijeku

1. Relapsno remitirajući oblik MS obilježen je u bolesnika ili jasno izraženim akutnim neurološkim poremećajem ili trajnim posljedicama i rezidualnim deficitom. Razdoblja između relapsa bolesti obilježena su izostankom napretka bolesti.

2. Primarno progresivni oblik pokazuje znakove napretka neuroloških ispada nakon nastanka bolesti, i to bez platoa ili remisije, odnosno s povremenim platoom i privremenim slabim poboljšanjem.

3. Sekundarno progresivni oblik započinje početnim tijekom sličnim *relaps remitting* tipu, a nastavlja se progresijom različitog stupnja koji može uključivati povremene relapse i minimalne remisije.

4. Progresivno egzacerbirajući oblik pokazuje progresiju bolesti od početka, s jasnim relapsima i remisijama sa potpunim oporavkom ili bez njega (12,17)

Dijagnoza multiple skleroze postavlja se temeljem nalaza kliničkog pregleda i parakliničke obrade. Sve do nedavno bili su u uporabi Poserovi kriteriji za postavljanje dijagnoze multiple skleroze. Godine 2000. uvedeni su novi kriteriji za postavljanje dijagnoze, tzv McDonaldovi kriteriji. U tablici 1. prikazani su kriteriji za postavljanje dijagnoze multiple skleroze. Temeljem nalaza objektivnih dokaza širenja bolesti u vremenu i prostoru je osnovno u postavljanju dijagnoze. Klinički dokaz bazira se na nalazu kliničkog pregleda. Radiološke, laboratorijske i elektrodijagnostičke pretrage su dodatne metode koje mogu biti od osobite važnosti u postavljanju dijagnoze. Dosadašnja klasifikacija multiple skleroze smatra se nepotrebnom te je promijenjena u dijagnozu «imati MS» ili nemati «MS». (27,28,29,30)

Napadaj, odnosno egzacerbacija, tj. relaps smatra se neurološki poremećaj kojem je klinički dokazan inflamatorni ili demijelinizacijski poremećaj u podlozi. Takav neurološki ispad trebao bi trajati najmanje 24 sata. Separatni, odnosno drugi neurološki ispad trebao bi biti odvojen najmanje 30 dana

Lezije SŽS mozga vidljive na MRI mogu prikazati dokaz diseminacije lezija u vremenu i prostoru. Važni su sljedeći kriteriji:

1. gadolinijem poboljšana jedna lezija ili t2 hiperintenzivnih lezija ako GE lezije nisu prisutne
2. najmanje jedna infratentorijalna lezija
3. najmanje jedna jukstakortikalna lezija
4. najmanje 3 periventrikularne lezije

U poprečnom presjeku lezije su veće od 3 mm. Ti kriteriji imaju prihvaljiv stupanj osjetljivosti, ali zato veću specifičnost i točnost od kriterija prema Fazekasu, odnosno Patyju.

Dva jasna neurološka deficita objektivno dokumentirna odvojena u vremenu i prostoru, mogu biti dovoljni za dijagnozu multiple skleroze osnovanu na kliničkom pregledu. Očekivano je da jedan od sljedećih testova: magnetska rezonancija neurokranija (MRI), testiranje vidnih evociranih potencijala (VEP), analiza cerebrospinalnog likvora (engl. *cerebrospinal fluid* – CSF) budu patoloških vrijednosti. Ako vrijednosti parakliničkih testova nisu uredne, treba biti pažljiv u postavljanju dijagnoze multiple skleroze.

Analizom cerebrospinalnog likvora mogu se dobiti podupirajući dokazi koji mogu biti korisni u slučajevima atipične simptomatologije. Za postavljenje dijagnoze multiple skleroze pozitivan nalaz cerebrospinalnog likvora je prisutnost oligoklonalnih tračaka IgG različitog od bilo kojih drugih tračaka prisutnih u serumu i/ili prisutnost povišenog indeksa IgG. Limfocitna pleocitoza trebala bi biti manja od $50/\text{mm}^3$. Testiranje vidnih evociranih potencijala treba biti komplementarna metoda kliničkom pregledu koja bi upotpunila objektivni dokaz druge lezije. Kao patološki VEP tipičan za MS definira se dobro očuvani p-val uz produljenje latencije. U Tablici 1. prikazani su kriteriji za postavljanje dijagnoze multiple skleroze.

1.2.5. Dijagnostički postupak

- Dva ili više neuroloških ispada uz klinički dokaz 2 lezije nije potrebna nikakva obrada, ali bi trebalo učiniti MRI, VEP, CSF
- dva ili više neuroloških ispada uz klinički dokaz 1 lezije – za dijagnozu je potreban klinički dokaz druge lezije radi dokazivanja širenja bolesti u prostoru. Potrebno je učiniti MRI koji bi trebao ispuniti kriterije prema Barkhofu i Tintoreu.
- jedan neurološki ispad uz klinički dokaz dviju ili više lezija – za postavljanje dijagnoze mora se dokazati diseminacija u vremenu. Može se učiniti MRI, ali je potrebno paziti na vrijeme kliničkog ispada i vremenski slijed promjena MRI. Treba proći najmanje 3 mjeseca između kliničkog ispada i dokaza lezije.
- jedan neurološki ispad, klinički dokaz 1 lezije – mora se dokazati širenje u vremenu i prostoru (29,30,31,32).

1.2.6. Terapija

1. pulsna steroidna terapija
2. imunomodulatorna terapija
 - a. subkutani glatiramirani acetat
 - b. intramuskularni 1beta 1
 - c. subkutani beta 1a
 - d. subkutani beta 1c (17,32,33).

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze multiple skleroze, tzv. McDonaldovi kriteriji

Klinički napadaji	Objektivna oštećenja	Dodatni parametri nužni u postavljanju dijagnoze
2 ili više	2 ili više	Klinički simptomi karakteristični za MS
2 ili više	1	Diseminacija u prostoru u MR-u ili pozitivan likvorski nalaz i 2 ili više oštećenja karakterističnih za MS u MR-u ili novi klinički ispadi koji zahvaćaju druge lokacije
1	2 ili više	Diseminacija u vremenu utvrđena MR-om ili drugi klinički napadaj
1 (monosimptomatski, klinički izolirani sindrom-CIS)	1	Diseminacija u prostoru u MR-u ili pozitivan likvorski nalaz i 2 ili više oštećenja karakterističnih za MS u MR-u Diseminacija u vremenu utvrđena MR-om ili drugi klinički napadaj
0 (progresija od početka bolesti - PPMS)	1	Pozitivan likvorski nalaz Diseminacija u prostoru u MR-u: postojanje 9 ili više T2 oštećenja ili 2 ili više oštećenja kralješnične moždine ili 4-8 oštećenja mozga i 1 oštećenje kralješnične moždine ili pozitivan VEP s 4-8 MR oštećenja mozga ili pozitivan VEP s manje od 4 MR oštećenja mozga i jednim oštećenjem kralješnične moždine Diseminacija u vremenu utvrđena MR-om ili kontinuirana progresija kliničkih simptoma tijekom 1 god.

1.3. OPTIČKI NEURITIS

Optički neuritis označava akutni upalni poremećaj vidnog živca obilježen naglim jednostranim gubitkom vida čemu uobičajeno prethodi periokularna ili retrobulbarna bol koja se pojačava s pokretima oka. Smatra se najčešćim uzrokom unilateralnog gubitka ili oštećenja vida u mladih osoba. Češće su zahvaćene mlađe ženske osobe. Može biti prvi znak multiple skleroze (21).

1.3.1. Podjela neuritisa prema anatomskom sijelu

- Papilitis n. optici obilježen je upalnom promjenom papile ili optičkog diska vidnoga živca, a oftalmoskopski se vidi edem papile vidnog živca
- Neuritis n. optici retrobulbaris označava upalu vidnog živca iza oka, bez obzira na to je li zahvaćen intraorbitni, intrakanalikularni ili intrakranijski dio vidnog

živca. Taj oblik se smatra najčešćim u odraslih osoba. Ne vidi se edem optičkog diska.

- Optički neuroretinitis je naziv koji ukazuje na promjenu papile, peripapilarnog i makularnog dijela, a oftalmoskopski je vidljiv edem papile i makule
- Optički perineuritis označava upalno zahvaćanje ovojnice vidnog živca, dok sam vidni živac nije zahvaćen upalnim promjenama.
- Aksijalni neuritis upućuje na selektivno zahvaćanje papilomakularnog snopića
- Periaksijalni neuritis – upućuje na zahvaćanje ekstramakularnog dijela vidnoga živca (21)

Papilitis i retrobulbarni optički neuritis najčešće su povezani s multiplom sklerozom, dok neuroretinitis i perineuritis upućuju na drugu etiologiju.

1.3.2. Klinička slika akutnog optičkog neuritisa

Optički neuritis se smatra kliničkom dijagnozom koja se postavlja temeljem anamnestičkih podataka, kliničke slike i funkcijskih, te elektrofizioloških dijagnostičkih postupaka.

Tipično obilježje je klasična trijada koju čini akutni gubitak ili zamućenje vida kojem prethodi (ili je praćeno) bolovima u području oka, odnosno iza oka, te poremećaj u raspoznavanju boja, koje im se doimaju ispranima. Stoga postoje sljedeći subjektivni znakovi: maglovit ili zamagljen vid, duboka bolnost u području orbita, bolnost bulbusa pri kretnjama, osjetljivost na dodir, promijenjena osjetljivost za boje, negativni simptomi: Pulfrichov fenomen, pozitivni simptomi: fosfene, patološka preosjetljivost na svjetlost, pri demijelinizirajućem optičkom neuritisu prisutan Uhthoffov znak. (21,36,37,38,39)

Kliničkim pregledom nađe se manje ili jače reducirana vidna oštrina. Nadalje nađe se relativni aferentni pupilarni defekt. Oftalmoskopski se u retrobulbarnoj formi nađe uredan nalaz, dok se u papilitisu nađe edem papile, tj. optičkog diska. Ako se nađu peripapilarne hemoragije, trebalo bi i druge dijagnoze, poput prednje ishemičke optikoneuropatije, uzeti u obzir. Prilikom nalaza lipidnih depozita može biti riječ o neuroretinitisu. Funkcionalni testovi uključuju testiranje vidnog polja, kontrastne osjetljivosti i raspoznavanja boja. Tipično se opisuju centralni, odnosno cekocentralni skotomi, ali se mogu naći i ostali ispadi, poput difuzne depresije, alitudinalnih i arkuatnih defekata. U svih bolesnika nalazi se smanjena kontrastna osjetljivost i

poremećaj raspoznavanja boja. Elektrofiziološko testiranje uključuje testiranje vidnih potencijala koje može otkriti produženje latencije vala P100.

Daljnja opservacija uključuje magnetsku rezonanciju neurokranija, koja ne pokazuje samo promjene vidnih živaca, odnosno puta, nego je i prognostički indikator za razvoj multiple skleroze. MRI bi se trebala činiti rutinski. Ona može otkriti povećanje vidnoga živca, dok se uporabom gadolinijevog kontrasta može utvrditi akutna upalu. Nadalje, važno je detektirati lezije koje indiciraju mogućnost razvoja multiple skleroze. Karakteristične su demijelinizacijske lezije najmanje 3 mm promjera, lokalizirane u periventrikularnom području a šire se prema ventrikularnom prostoru (21,40).

1.3.3. Diferencijalna dijagnoza

Akutni unilateralni gubitak vida nejasne etiologije (ako nije uzrokovan jasnim i vidljivim uzrocima poput promjena na prednjem segmentu, ablacije retine, makulopatije, okluzije središnje mrežničke arterije i vene i sl.) može biti veliki dijagnostičko-terapijski problem za kliničare. Stoga u bolesnika koji nemaju tipičnu kliničku prezentaciju trebalo bi nastaviti sa serološkom opservacijom i obradom cerebrospinalnog likvora. Prednju ishemičku optikoneuropatiju i papilitis n. optikusa kadšto se teško može razlikovati. Rizzo i Lessel, u retrospektivnoj analizi 58 ispitanika u kojih je nastala prednja ishemijska optikoneuropatija, te u 81 pacijenta s akutnim idiopatskim optičkim neuritisom, utvrđuju preklapanje kliničke slike. Centralni skotom i poboljšanje vidne funkcije obilježja su optičkog neuritisa, ali isto tako mogu biti i znakovi prednje ishemičke optikoneuropatije. Nadalje, prednja ishemička neurooptikopatija češća je u bolesnika starijih od 50 godina, dok je optički neuritis češći u mladoj životnoj dobi. Razlikovanje optičkog neuritisa od prednje ishemijske optikoneuropatije važno je zbog prognoze oporavka, različitih implikacija na bolesnikovo zdravlje, te različitih terapijskih postupaka. Isto tako nastanak optičkog neuritisa nije povezan isključivo s multiplom sklerozom, nego i s drugim bolestima. Neuromyelitis optica (NMO) je bolest kod koje postoji udruženost optičkog neuritisa i transverznog mijelitisa. Uobičajeno optički neuritis je obostran i može prethoditi transverznom mijelitisu 2 – 4 godine. U ovom obliku optičkog neuritisa postoji znatno teže oštećenje vidne funkcije. Nedavno je otkriveno *neuromyelitis optica* imunoglobulin G protutijelo u serumu koji se smatra važnim biomarkerom te bolesti. No, još uvijek se dvojili je li NMO izdvojena bolest ili dio multiple skleroze. Ako se postavi sumnja na NMO, potrebno je testiranje na NMO protutijelo i MRI kralježnice kojim bi se trebalo

otkriti ekstenzivni longitudinalni transverzni mijelitis. Polimorfonuklearna pleocitoza i odsutnost oligoklonalnih tračaka u cerebrospinalnom likvoru mogu pomoći u postavljanju te dijagnoze. Diferencijalnodijagnostički dolazi u obzir i kompresivna forma optikoneuropatije. Tako gliom i meningeom vidnog živca, te metastatski tumori mogu uzrokovati slične simptome optičkom neuritisu. Akutne promjene vidne funkcije mogu biti uzrokovane i deficijencijom vitamina B12, ali i drugim uzrocima, poput infektivnih, toksičnih i drugih uzroka. Isto tako u obzir treba uzeti u obzir i disimulaciju. Stoga treba, osim kliničkog pregleda, učiniti i neuroradiološku i laboratorijsku opservaciju kako bi se lakše utvrdilo stanje, odnosno bolest koja je dovela do akutnih vidnih poremećaja. (21,31,41,42,43,44,45)

1.3.4. Liječenje tipičnog akutnog optičkog neuritisa.

Liječenje ima za cilj ubrzati oporavak vidne funkcije i smanjiti rizik razvoja multiple skleroze, a ono može biti kratkotrajno i dugotrajno.

Kratkotrajno liječenje uključuje pulsne doze steroida. Sve do multicentričnog i prospektivnog istraživanja grupe Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) u Sjedinjenim Američkim Državama, liječenje se provodilo mnogim vrstama lijekova. Upravo je ONTT dala smjernice za liječenje optičkog neuritisa, i to pulsним dozama kortikosteroida metilprednizolona, jer takvo liječenje dovodi do boljeg oporavka vidne funkcije, skraćuje vrijeme oporavka, te smanjuje broj recidiva optičkog neuritisa. Nadalje, ono smanjuje učestalost konverzije optičkog neuritisa u multiplu sklerozu. Mehanizam djelovanja pulsne terapije nije u cijelosti poznat i razjašnjen. Smatra se da ono djeluje imunosupresivno, protuupalno i antiedemski, čime dovodi do regresije neuritisa. Kako se jednokratna doza od 1000 miligrama metilprednizolona u jetri tijekom 12–24 sata u cijelosti metabolizira, nastaje leukopenija uz smanjenje vrijednosti imunoglobulina G u serumu i likvoru. Isto tako se smatra da antiedemska terapija u ovom slučaju ima najveće značenje. (35,38,47,48,49,50,51,52,53,54,55)

Dugotrajna terapija uključuje pak interferon β -1a i interferon β -1b. Oni smanjuju razvoj multiple skleroze u bolesnika s akutnim optičkim neuritisom s dvije ili više karakterističnih demijelinizirajućih lezija SŽSa. Dosad provedena tri randomizirana istraživanja (CHAMPS, CHAMPIONS i BENEFIT) sugeriraju važnost ranog liječenja prvog demijelinizirajućeg događaja. (35,38)

1.3.5. Ostali oblici optičkog neuritisa

- *Neuromyelitis optica* – udruženost optičkog neuritisa i transverznog mijelitisa
- Postvakcinalni optički neuritis – može nastati u obliku ili papilitisa (češći oblik) ili retrobularnog neuritisa u djece nakon cijepljenja (influenca, varičele, morbili, tetanus, mumps i sl). Češće se pojavljuje nakon kombiniranih cijepiva. Iako je smanjenje vida izrazito, u najvećeg broja bolesnika dolazi do *restitutio ad integrum* 1-2 tjedna nakon nastanka bolesti
- Guillain-Barreov sindrom – iako nije čest kod ove bolesti, ali se pojavljuje uglavnom bilateralno, u obliku retrobularnog neuritisa. Vidna funkcija se ne mora oporaviti u cijelosti, tako da može zaostati smanjenje vidne oštine, praćeno promjenama u vidnom polju i bljedilom papile vidnoga živca
- Miller-Fischerov sindrom – iako pojava optičkog neuritisa nije tipična, ali tada nastaje bilateralno – u obliku retrobularnog neuritisa, slično kao i pri Guillain-Barreovu sindromu
- Leberov idiopatski neuroretinitis – nastaje unilateralno, u obliku papilitisa praćenog naglim gubitkom vida, bolnom bulbomotorikom, relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD) i edemom papile
- Epstein-Barrov virus – najčešće se pojavljuje bilateralno, ili u obliku papilitisa ili retrobularnog neuritisa
- Herpes zoster virus–optički neuritis vrlo se rijetko pojavljuje udružen s herpes zoster oftalmikusom
- Herpes simpleks virus – u tom slučaju se pojavljuje kao upalna infiltracija vidnoga živca praćena korioretinitisom
- Adenovirusna upala vidnoga živca pojavljuje se vrlo rijetko u retrobularnom obliku zajedno s epidemičnim keratitisom
- Optički neuritis kao posljedica širenja upale iz sinusa i orbita *per continuitatem* – nije moguće točno i jasno odgovoriti može li upala okolnih struktura uzrokovati neuritis optičkog živca. Pansinitis s orbitalnom flegmonom, upalnim egzoftalmusom i kemozom može prouzročiti upalne promjene u smislu perineuritisa (56,57,58,59,60,61)
- Optički neuritis kod autoimunih bolesti – atipični optički neuritis
- Optički neuritis kod granulomskih upala

- lues – osim upalnih promjena svih slojeva oka od korneje do retine, vrlo rijetko može nastati i luetički anteriorni, odnosno posteriorni neuritis vidnoga živca. Tada je on često udružen s meningitisom koji ima asimptomatski tijek. Izolirani papilitis bez vaskulitisa može se pojaviti u sekundarnom luesu kao početni znak neuroluesa. Ako nastane i neuroretinitis, tada se pojavljuju karakteristične promjene na stražnjemu polu. U tijeku luesa mogu se pojaviti i *gumma papillae*, te neuritis papulosa
- tuberkuloza – ako upala vidnog živca nastane tijekom tuberkuloze, tada je ona u obliku bilateralnog papilitisa, kao posljedica diseminacije tuberkuloznog meningoencefalitisa. Međutim, nastanak edema papile vidnoga živca može biti i posljedica povišenja intrakranijskog tlaka zbog upalnih promjena SŽS-a, dok se pseudotumor papile vidnih živaca pojavljuje zbog konfluiranja brojnih jukstapapilarnih koroidalnih tuberkula uz eksudativnu ablaciju retine. Posljedica liječenja tuberkulostaticima može biti nastanak toksične optikoneuropatije.
- Boeckova sarkoidoza – iako se oftalmološki znakovi sarkoidoze pojavljuju u trećine pacijenata (uglavnom bilateralni uveitis), vidni je živac vrlo rijetko zahvaćen. No, ako bolest i nastane, pojavljuje se u obliku retrobulbarnog neuritisa sporoga tijeka, odnosno perioptičkog neuritisa kao posljedice meningitisa
- AIDS – oftalmološki znakovi nastaju u oko 70% bolesnika, pri čemu je primarno sjelo korioritina. Pritom je nastanak upalnih promjena vidnoga živca posljedica. Neurooptikopatije mogu nastati i u obliku prednje ishemičke neuropatije
- Lajmska bolest (engl. *Lyme disease*) – tijekom te bolesti, optički neuritis se može pojaviti u II. stadiju u obliku retrobulbarnog neuritisa, papilitisa, odnosno neuriretinitisa
- neurouveitis – poneki uveitisi mogu biti praćeni optikoneuropatijama u obliku papilitisa, poput onih koji se pojavljuju kod Behcetove bolesti, odnosno Vogt-Koyanagi-Harada sindroma.

Liječenje takvih oblika optičkog neuritisa koji nisu povezani s multiplom sklerozom liječe se uzročno prema bolesti koja je uzrokovala optički neuritis. (56,58,62)

1.3.6. Povezanost optičkog neuritisa i multiple skleroze

Multipla skleroza je vrlo često povezana sa zahvaćanjem vidnoga sustava, koja može dovesti do optičkog neuritisa, nistagmusa i diplopije. U velikog broja bolesnika s multiplom sklerozom pojavljuje se podatak da su tijekom bolesti preboljeli akutni optički neuritis. Isto tako se u velikog broja ljudi koji su imali optički neuritis razvije slika multiple skleroze.

Eberts smatra da je optički neuritis "forme frustes" multiple skleroze.(63) Povezanost multiple skleroze i optičkog neuritisa već je dugo poznata. Parinaud je već 1884. godine opisao tri vrste ambliopije u pacijenata s multiplom sklerozom, te razlikuje postupni razvoj ambliopije s poremećajem crvenog i zelenog vida, nagli gubitka vida praćen bljedilom diska vidnoga živca nakon regresije, te unilateralnu, izrazito veliku i perzistirajuću ambliopiju. (64) Hennig Rönne, početkom 20. stoljeća, također opisuje povezanost multiple skleroze i optičkog neuritisa. (65,66) Međutim, u drugoj polovini 20. stoljeća nastaju radovi koji iznose omjere zastupljenosti multiple skleroze u bolesnika u kojih je utvrđen optički neuritis. Schlossman i Philips opisuju 72 bolesnika s optičkim neuritisom, te objavljuju kako je u 69% tih bolesnika utvrđena multipla skleroza, dok se u njih 17 retrobulbarni neuritis pojavio kao prvi simptom multiple skleroze. (67) Godine 1967. Ashworth također potvrđuje visoku učestalost multiple skleroze u bolesnika s optičkim neuritisom. (64) Appen i suradnici iznose podatak o tome kako je tijekom njihova višegodišnjeg praćenja bolesnika s optičkim neuritisom, njih 20% razvilo klinički sliku multiple skleroze.(68) Eva Nikoskäläinen je među 176 pacijenata u kojih je nastao retrobulbarni neuritis, u 98 bolesnika utvrdila kao uzrok multiplu sklerozu, polineuropatiju u 5, vaskularne bolesti u 7, zarazne bolesti u 5, Guillam-Barreov sindrom u 2, dok u 51 bolesnika etiologija nije utvrđena. (69,70) Prema podacima u dostupnoj literaturi optički neuritis se pojavljuje kao simptom u 22-36% bolesnika s multiplom sklerozom, dok je frekvencija konverzije optičkog neuritisa u multiplu sklerozu od 8 do 88%. (58,59) Kurtzke, analizirajući literaturne podatke, utvrđuje da konverzija optičkog neuritisa u multiplu sklerozu varira u širokom opsegu od 13 do 85%. (71) Ghezzi i autori, u svojem istraživanju, navode kako je 13% ispitanika razvilo sliku klinički definitivne multiple skleroze unutar 2 godine nakon akutnog napadaja optičkog neuritisa, 30% nakon 4 godine, 38% nakon 6 godina, a u 8 godina 49% ispitanika. (72) Isto tako, učestalost konverzije je ovisna o zemljopisnom položaju. Zapadna Europa i Sjeverna Amerika smatraju se područjem visokog rizika,

dok su područja s manjim rizikom u odnosu na njih, npr., Izrael i Havaji. (71) Lin i autori navode da je na Tajvanu značajnije niža konverzija optičkog neuritisa u multiplu sklerozu. Cerovski i suradnici izvješćuju o prisutnosti multiple skleroze na našem području. 27% bolesnika u kojih je nastao akutni optički neuritis razvilo je sliku klinički definitivne multiple skleroze. (74) U seriji E. Kahane i suradnika, od 105 bolesnika s optičkim neuritisom, 28% bolesnika je razvilo multiplu sklerozu. Oni dalje navode da je rizik konverzije veći ako je osoba mlađa prigodom pojave optičkog neuritisa, te da spol i etničko porijeklo nemaju znatan utjecaj na povećanje rizika nastanka multiple skleroze. (75) Sodestrom navodi da 50-70% bolesnika s monosimptomatskim optičkim neuritisom ima tihe lezije koje odgovaraju demijelinizaciji na MRI, dok 60-70% bolesnika ima pozitivne IgG oligoklonalne trake u CSF. Mnogi radovi pokazuju da prilikom duljeg praćenja bolesnika s akutnim optičkim neuritisom najmanje 50% tih bolesnika razvije multiplu sklerozu. (ON and MS sodestrom). The Optic neuritis study group navodi da je kumulativna vjerojatnost razvoja multiple skleroze 50% i izrazito povezana s lezijama na MRI mozga. Nadalje navode da je 25% bolesnika s akutnim optičkim neuritisom bez lezija na MRI razvilo multiplu sklerozu, dok je u 72% bolesnika s jednom ili više lezija dijagnosticirana ista bolest.

1.3.7. Klinička obilježja optičkog neuritisa u djece

Klinička obilježja optičkog neuritisa u djece razlikuju se od onih koja se pojavljuju u odraslih ljudi. Naime, u djece je bolja prognoza oporavka vida i manji stupanj konverzije u multiplu sklerozu. Tako Lana-Peixoto i Andrade navode da je samo jedno od 27 djece s optičkim neuritisom razvilo sliku klinički definitivne multiple skleroze. (78) Lucchinetti i suradnici smatraju kako je učestalost konverzije multiple skleroze nakon neuritisa vidnoga živca u djece manja nego u odraslih ljudi. Isto tako navode da je bilateralni optički neuritis češći u dječjoj dobi. U njihovom istraživanju multipla skleroza je nastala u 19% djece (8 djevojčica i 7 dječaka) nakon preboljelog neuritisa vidnog živca. 47% je razvilo multiplu sklerozu unutar godine dana od nastanka optičkog neuritisa, 5 djece unutar 15 godina, 2 djece u razdoblju između 17 i 31 godine. Jedno dijete je razvilo multiplu sklerozu 31 godinu nakon nastanka neuritisa vidnoga živca. Također potvrđuju da je veći rizik u djece koja su imala rekurentni optički neuritis, dok je prisutnost abnormalnog ukupnog proteina u cerebrospinalnom likvoru slabo povezana s konverzijom u multiplu sklerozu. (79) Alper i Wang navode da djeca s optičkim neuritisom i promijenjenim MRI imaju povišen rizik za razvoj multiple skleroze.

Nadalje navode da su starija dob u djece, nalaz oligoklonalnih tračaka u cerebrospinalnom likvoru i povišen indeks imunoglobulina G povezani s razvojem multiple skleroze (80). Wilejto i suradnici izvješćuju o 36 djece u dobi od 2,2 do 17,8 godina liječenih zbog akutnog optičkog neuritisa. U njihovom je istraživanju učestaliji unilateralni nego bilateralni optički neuritis, dok je u 13 djece dijagnosticirana multipla skleroza (81).

1.4. SVRHA RADA

Multipla skleroza je bolest kompleksne etiologije i smatra se da nastaje kao posljedica međusobnog djelovanja čimbenika okoline i nasljednih gena. Ovi čimbenici uzrokuju upalni odgovor središnjeg živčanog sustava koji rezultira demijelinizacijom, propadanjem oligodendrocita, oštećenjem aksona, neurodegeneracijom, lokalnom destrukcijom mijelima i upalnom infiltracijom. Takve se promjene smatraju temeljnim patomorfološkim obilježjem MSa. Demijelinizacija, oštećenje aksona i neurodegeneracija zahvaća i vidni živac, što dovodi do različitog spektra oštećenja vidne funkcije u bolesnika s multiplom sklerozom.

MS je jedna od vodećih uzroka neurološke i oftalmološke nesposobnosti. Kako su uglavnom zahvaćene mlađe osobe, istraživanja su usmjerena na pravodobno otkrivanje bolesti. Naime, uvođenje terapije u početnoj fazi može dovesti do usporavanja razvoja bolesti, ako ne i do odgode nastanka invalidnosti.

Svrha ovoga rada je utvrditi oštećenje vidne funkcije u bolesnika u kojih je oštećenje vida prvi ili vodeći simptom i u onih bez subjektivnih simptoma oštećenja vida. Otkrivanje oblika i opsega oštećenja koji se pojavljuju u početnoj fazi imalo bi veliki utjecaj na uvođenje odgovarajuća terapije i sprječavanje razvoja onesposobljenosti takvih osoba.

2. CILJ I HIPOTEZA RADA

2.1 CILJ RADA

Dosad je dobro je opisana povezanost multiple skleroze i akutnog tipičnog optičkog neuritisa. U literaturi variraju podaci o učestalosti akutnog optičkog neuritisa u bolesnika s multiplom sklerozom, ali se smatra da je u njih 30% akutni optički neuritis bio prvi znak multiple skleroze.

Zahvaćanje vidnog sustava u bolesnika s multiplom sklerozom može biti i supkliničko. Drugim riječima, bolesnik s multiplom sklerozom ili pod sumnjom na multiplu sklerozu može imati oštećenje vidne funkcije a da to nije primjetio. Dosada su razni autori različitim metodama pokušali pronaći ili utvrditi takova supklinička oštećenja vida.

U ovom istraživanju želi se utvrditi oštećenja vida primjenom nekoliko funkcionalnih testova vidne funkcije i u bolesnika s multiplom sklerozom koji nikad nisu imali akutni optički neuritis, niti subjektivnih znakova oštećenja vida. To su pregled vidne oštine, test raspoznavanja boja, test kontrastne osjetljivosti i automatska perimetrija. Nadalje, želimo oblik i opseg oštećenja vida u takvih osoba usporediti s oštećenjem vida koje je zaostalo nakon napadaja optičkog neuritisa u bolesnika s multiplom sklerozom u kojih je akutni optički neuritis prvi ili vodeći simptom bolesti. Isto tako je cilj evaluirati uporabu funkcionalnih testova u praćenju bolesnika s multiplom sklerozom.

Stoga su ciljevi sljedeći:

- Uporabom funkcionalnih metoda dokazati oštećenja vidne funkcije u bolesnika s multiplom sklerozom, te utvrditi vrstu, oblik i opseg oštećenja
- usporediti oblik i opseg oštećenja vida u bolesnika s multiplom sklerozom koji nisu imali akutni optički neuritis s onim bolesnicima u kojih je optički neuritis vodeći ili prvi simptom
- Evaluirati uporabu funkcionalnih pretraga – testiranje VP, kontrastne osjetljivosti i raspoznavanja boja u praćenju bolesnika s multiplom sklerozom.

2.2. HIPOTEZA RADA

U bolesnika s multiplom sklerozom mogu nastati supklinička oštećenja vida kao posljedica demijelinizacije, suptilnih degenerativnih procesa, oligodendropatije i aksonalne degeneracije. Oštećenja vida mogu se dokazati u velikog broja bolesnika s MS koji nikad nisu imali tipični akutni optički neuritis, niti subjektivne znakove

oštećenja vida. S druge strane uporaba jednostavnih dijagnostičkih metoda kraćeg vremenskog trajanja u bolesnika s MS povoljno utječe na istraživanje stanja vidne funkcije. Hipoteza istraživanja je da u svakog bolesnika s multiplom sklerozom postoji manifestni ili asimptomatski oblik oštećenja vidno-senzorne funkcije. Također je pretpostavka da postoji visoka učestalost ovih oštećenja koja prethode kliničkoj manifestaciji neuroloških oštećenja, te mogu biti važan prognostički čimbenik razvoja dinamike bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICI

Ovo prospektivno istraživanje provedeno je u sklopu Projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa pod nazivom „Oftalmološki deficiti u ranoj dijagnostici i praćenju multiple skleroze“ (šifra projekta 108-1081874-1984) u Službi za neurooftalmologiju Klinike za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te je uključilo 3 skupine ispitanika u dobi od 18 do 50 godina. Svaka skupina se sastoji od 35 ispitanika koji su podijeljeni u skupine:

1. Prvu skupinu čine osobe s akutnim poremećajem vida desnog ili lijevog (jednog) oka. Ispitivanje je uključilo ispitanike koji su zbog akutnog unilateralnog poremećaja vida, tj. unilateralnog optičkog neuritisa bili liječeni pulsnim dozama kortikosteroida, s time da je oporavak vidne oštine dosegnuo 1,0. U svih je bolesnika daljnjom opservacijom dokazana multipla skleroza. U daljnjem tekstu ta se skupina naziva „AON“. Oko na kojemu su utvrđeni znakovi optičkog neuritisa u daljnjem se tekstu zove zahvaćeno oko, dok se kontralateralno oko u daljnjem tekstu naziva pratećim. Na pratećem oku vidna oština je uredna, iznosi 1.0
2. Drugu skupinu čine osobe koje boluju od multiple skleroze koje su se zbog subjektivnih simptoma na jednom ili oba oku javili na oftalmološki pregled, ali s urednom vidnom oštrinom. Smetnje su ispitanici opisivali kao замуćenje vida pred jednim ili oba oka. U daljnjem tekstu ta se skupina naziva „KON“. Zahvaćenim okom u daljnjem se tekstu naziva ono oko pred kojim ispitanik navodi subjektivne smetnje, dočim se drugo oko naziva pratećim.
3. U trećoj skupini nalaze se osobe koje boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom. Ispitanici također nisu navodili anamnestičke podatke o oštećenju vida. U daljnjem tekstu ta se skupina naziva „SON“. Kako ispitanici ove skupine nisu imali subjektivne znakove poremećaja vida, nema podjele na zahvaćeno i prateće oko.
4. Skupina zdravih ispitanika činila bi kontrolnu skupinu. Kako ispitanici ove skupine nisu imali subjektivne znakove poremećaja vida, nema podjele na zahvaćeno i prateće oko.

Kada se promatra ispitivanje prema dobi, utvrdi se kako se ono kreće u rasponu od 20 do 45 godine. Raspodjela prema dobi prikazana je u tablici 2.

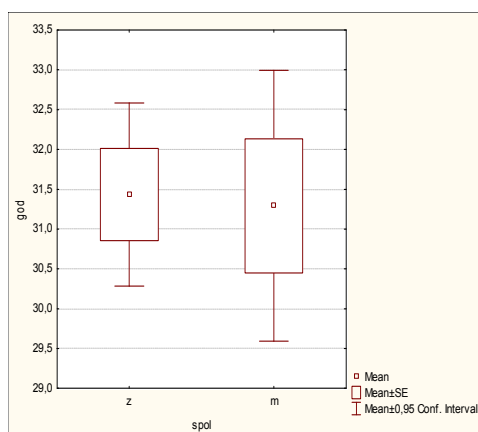
Tablica 2. Raspodjela prema dobi po svim skupinama

Životna dob	AON	KON	SON	Kontrolna skupina
20 - 25	10	4	2	3
26 - 30	15	9	11	15
31 - 35	1	10	10	13
36 - 40	5	10	8	3
<40	4	2	4	1

U svim ispitivanim skupinama, od ukupnog broja od 140 ispitanika, žena je 76 (72%), dok je muškaraca 29 (28%) ispitanika. Podjela prema spolu po svim skupinama prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela prema spolu po svim skupinama

Spol	AON	KON	SON	Kontrolna skupina
Muški	10	8	11	12
Ženski	25	27	24	23



Slika 1. Box Whiskers grafički prikaz raspodjele dobi po spolu u svih ispitanika

Dijagnozu multiple skleroze postavio je neurolog. Iz ispitivanja su bili isključeni ispitanici u kojih su utvrđene promjene na oku koje dovode do oštećenja vidne funkcije, poput zamućenja optičkih medija, ablacije retine, glaukoma, upalnih promjena, degenerativnih promjena korioretine i sl. Također su bili isključeni bolesnici s refrakcijskim poremećajem većim od tri dioptrije.

3.2. POSTUPAK I METODE

Svaki pregled je započeo s uzimanjem anamnestičkih podataka, a potom je učinjen oftalmološki pregled, testiranje kontrastne osjetljivosti i razlikovanja boja i testiranje vidnog polja automatskom Octopus 101 perimetrijom. Jedino je u 1. skupini bolesnika s akutnim optičkim neuritisom učinjen i kontrolni oftalmološki pregled s kontrolnim testiranjem vidnog polja, kontrastne osjetljivosti i raspoznavanja boja.

Oftalmološki pregled činilo je:

- ispitivanje vidne oštine. Vidna oština se ispitivala subjektivnom metodom na standardnim optotipima prema Snellenu na udaljenosti od 6 metara (82). Ako je vidna oština bila slabija od 0,1, ispitana je pojedinačnim optotipovima na udaljenosti manjoj od 6 metara. Vidna oština na blizinu ispitivala se Jägerovim tablicama. Promjene vidne oštine bile su klasificirane na sljedeći način: 1. stupanj – uredna vidna oština, odnosno 1,0; 2. stupanj – vidna oština 0,9–0,5; 3. stupanj – 0,4–0,1; 4. stupanj – 0,09–0,01; 5. stupanj – brojenje prsta na 3 m;
- biomikroskopski pregled prednjega segmenta oka činio bi se procjepnom svjetiljkom, tj. biomikroskopom tipa NS-1, tvrtke Nikon;
- oftalmoskopija. Stražnji segment oka pregledavan je Superfield NC lećom za indirektnu oftalmoskopiju firme s pomoću biomiskroscopa Volk;
- aplanacijska tonometrija. Očni tlak mjereno je dodatkom za aplancijsku tonometriju za biomikroskop, tvrtke Nikon.



Slika 2. Biomikroskop NS-1 tvrtke Nikon sa dodatkom za aplanacionu tonometriju



Slika 3. Superfield NC leća za indirektnu oftalmoskopiju firme Volk

Za testiranje kontrastne osjetljivosti primijenili smo Pelli Robsonov test, koji je pouzdan i vrlo jednostavan za uporabu. To je zidna tablica veličine 90x60 cm koja se sastoji od 8 redova slova iste veličine (4,9 x 4,9 cm), ali različitog kontrasta. Svaki red sastoji se od 6 slova podijeljenih u dvije skupine, od kojih je lijeva skupina slova većeg kontrasta. Razlika u kontrastu između dviju skupina slova je 0,04 log jedinica. Kontrast se smanjuje odozgo prema dolje, te s lijeva na desno i u rasponu od 0,00 do 2,25 log kontrastne osjetljivosti. Slova u najgornjoj lijevoj skupini su najvećeg kontrasta, koji iznosi 1, odnosno 100%, dok slova najdonje desne skupine imaju najmanji kontrast, koji iznosi 0,006 ili 0,6%. Na papiru u kojem se upisuju rezultati napisane su logaritamske vrijednosti kontrastne osjetljivosti uz odgovarajuću skupinu slova (83,84,85,86) . Testiranje je učinjeno na udaljenosti od 1 metar pri osjetljivosti od 85 cd/m², prvo monokularno za svako oko posebno, potom i binokularno. U ispitanika starijih od 40 godina dodala se leća od +0.75 dioptrija. Priznat je rezultat logaritamska jedinica kontrastne osjetljivosti za skupinu slova u kojoj su prepoznata 2 od 3 slova pojedine skupine. Kako su svi ispitanici kontrolne skupine monokularno dosegнули vrijednost 1.80, a binokularno 1.95, te smo vrijednosti uzeli kao normalne, odnosno referentne.

Testiranje raspoznavanja boja učinjeno je pseudoizokromnim tablicama Ishihara, izdanje 1977. g. koje se sastoji od 38 tablica. Test se sastoji od mnogobrojnih točaka koje se razlikuju po boji, time formirajući brojke. Takve brojke mogu vidjeti osobe bez poremećaja raspoznavanja boja, dok osobe s takvim oblikom smetnji vida ne raspoznaju brojke. Testiranje je učinjeno pri dnevnom svjetlu na 70-80 cm od oka (2 reference za Ishiharu).

Vidno polje testirano je na Octopus 101 perimetru u N1 programu.

Načela kompjutorizirane perimetrije

Perimetrija, odnosno istraživanje vidnog polja važan je dijagnostički test, koji se primjenjuje zajedno s drugim kliničkim i funkcionalnim testovima. Prije automatske, odnosno kompjutorizirane perimetrije, vidno polje se testiralo manualnom metodom, najčešće na perimetru prema Goldmannu i na Bjerrumovom platnu. Navedeni oblik testiranja vidnog polja, tj. Goldmannova perimetrija bazira se na kinetičkom principu i dobiven rezultat je izoptera. Sad je zlatni standard u perimetriji automatska, odnosno kompjutorizirana perimetrija. Taj oblik testiranja bazira se na statičkom principu.

Prilikom interpretacije rezultata analiziraju se brojčane vrijednosti koje predstavljaju prag podražaja mrežnične osjetljivosti, te oblik oštećenja.

Vidni prag podražaja je sposobnost registriranja svjetlosnog podražaja u zadanim testnim uvjetima. Normalnim pragom podražaja podrazumijevamo srednju vrijednost u zdrave populacije za određenu lokalizaciju u vidnom polju korigirano za dob. Zbog različitih razloga jačina svjetlosnog podražaja mjeri se u decibelima u rasponu od 0 do 50 decibela. Najmanje svijetla testna značka ima 50 decibela, dok je najsjajnija 0 decibela. Zdrava mlada osoba može vidjeti podražaj od 40 decibela u središtu. To znači da što je manji broj u decibelima, to je manja retinalna osjetljivost.

Rezultati perimetrijskog istraživanja ovise o uvjetima u kojima se istraživanje (testiranje) provodi. Stoga su uvjeti standardizirani kako bi mogli biti usporedivi i s prije, odnosno ubuduće učinjenim testiranjem, i s rezultatima testiranja učinjenim u drugim ustanovama. Standardizirana je osvjetljenost kupole, odnosno pozadinsko osvjetljenje, koje iznosi $1,27 \text{ cd/m}^2$, odnosno 4 apostilba. Nadalje standardizirana je veličina test svjetlosnog podražaja, koja iznosi Goldmannove III testne značke (promjer $0,432^\circ$). U programima za izrazito oštećenje vidne oštine (Low vision programi: LVC i LVP) primjenjuje se Goldmannova V testna značka (promjer $1,7^\circ$). Vrijeme prikazivanja svjetlosnog podražaja iznosi 100 ms, dok u «low vision» programima iznosi 200 ms. Vrijeme između prezentacije podražaja podesivo je u vremenu između 1,5 i 4 sekunde.

U određivanju praga podražaja upotrebljavaju se različite metode koje zovemo strategijama. Izbor različitih strategija ovisi o bolesti ispitanika, odnosno indikaciji za testiranje vidnog polja i svrha testiranja vidnog polja.

Normalna strategija testiranja – u ovom obliku testiranja, osvjetljenost testne značke varira od slabije do jače osvjetljenosti stupnjevito kako bi se pronašao (otkrio) prag podražaja kojeg registrira ispitanik. Pri tome se prikazuju svjetlije ili tamnije test značke (stimulusi) na svim test lokacijama nasumičnim slijedom. Za to vrijeme kompjutor prati i pamti odgovore ispitanika kako bi se odredio daljnji tijek testa i daljnja strategija. Istraživanje započinje s punim određivanjem diferencijalne osjetljivosti na svjetlo u četirima primarnim točkama lokaliziranim blizu centra svakoga kvadranta kako bi se utvrdio aproksimativni nivo vidnog polja prije testiranja drugih lokalizacija. Lokalni prag podražaja u početku se određuje u razmaku od po 4 db, u 2. fazi u razmaku od po 2 decibela. Testiranje započinje u 4 primarne točke u vrijednosti korigiranoj za dob umanjenom za 4 db. Ako ispitanik odgovori na podražaj, slijedi povećanje osjetljivosti za

6 db. Nakon toga postupak se nastavlja svjetlijim točkama u razmacima od po 8db kako bi se dosegao prag podražaja kojeg ispitanik raspoznaje. Nakon prelaska prvoga praga podražaja procedura se nastavlja prezentacijom tamnijega svjetlosnog podražaja u razmacima od 2 db. U završnom stadiju se prezentiraju podražaji u razmaku od 1 db nižoj, odnosno višoj osjetljivosti u odnosu na očekivani prag podražaja, kako bi se precizno odredio prag podražaja. Nakon određivanja praga podražaja u 4 početne točke početni nivo okolnih lokacija izračunava se iz rezultata dobivenih dosadašnjim testiranjem. Takozvana procedura, tj. strategija ljestava nastavlja se prema principu 4-2-1 db u testiranju ostalih točaka. To znači da se u početku upotrebljava veći raspon u osvijetljenosti testnih značaka, dok u finalnoj fazi on iznosi 1 db. Time se nastoji postići što precizniji rezultat testiranja mrežnične osjetljivosti u ispitanika. Daljnji su početni nivou izračunati (određeni) iz srednjih vrijednosti triju okolnih točaka. Normalna strategija testiranja koristi se dvostrukom prelazećom stepeničastom metodom u razmaku od po 4, 2 i 1 db prema nižoj, odnosno višoj osjetljivosti u odnosu na očekivani prag podražaja. Time se postiže nominalna točnost od ± 1 db. Sve testne značke prezentiraju se nasumičnim slijedom, za koje vrijeme kompjutor prati sve parametre značke (veličinu i osvijetljenost), kao i odgovore ispitanika. Rezultate ovoga testnog algoritma određuje diferencijalni prag svjetlosne osjetljivosti viših, odnosno nižih urednih vrijednosti, korigirane za dob. Stoga je normalna strategija sposobna otkrivati plitke patološke depresije. U testiranju se prezentira prosječno 5 testnih podražaja po lokaciji, te testiranje u prosjeku traje od 12 do 18 minuta po oku, ponekad i duže. Zbog dugotrajnosti postupka može se tijekom testiranja u ispitanika pojaviti umor koji može dovesti do pogrešaka. Zbog toga rezultati testiranja mogu biti nedovoljno pouzdani. Kako bi se riješio problem umora, razvijene su dodatne tehnike (strategije) testiranja: dinamička strategija, TOP strategija, *staging* strategija.

Programi Octopus s fazama – u tipičnom obliku testiranja, završni rezultat nastaje tek kad ispitanik odgovori na posljednji svjetlosni podražaj. Katkada to nije moguće, pa podaci mogu biti izgubljeni bez rezultata. Takav problem rješiv je uz implementaciju *staging* testa u programe Octopus. Prema tom konceptu program se provodi modularno u sekvencama dijagnostički relevantnih faza, od kojih svaka ima predefiniрани podskup testnih lokacija. Time se rezultat pojedinih faza može memorirati kao neovisno istraživanje. Važna dobit ovog oblika testiranja je u tome da se važan dio testiranja može učiniti u početnoj fazi, dok je ispitanik u relativno dobrom stanju (bez pojave umora). To može pridonijeti tome da testiranje bude kraće, time i pouzdanije.

Nakon završetka nekoliko stupnjeva u prvoj fazi testiranja, druga ili daljnja faza dodaje mogućnost ispitivanja u drugim smjerovima:

- Preskočiti testiranje središnje zone i nastaviti s testiranjem periferne zone
- Vratiti se na prethodno učinjene lokalizacije i ponoviti kvantitativnu analizu kako bi se dobila informacija o kratkotrajnoj fluktuaciji
- Kvantificiranje relativnih skotoma (ispada VP) nakon kvalitativne procedure

Strategija stupnjeva i faza ima svoje prednosti: prilagođivanje testiranja ispitanikovu stanju, test može biti kraći, dijagnostički prioriteti mogu se podesiti prema ispitanikovoj bolesti ili dijagnozi, proširiti testiranje i nastaviti testiranje nakon stanke.

Dinamička strategija – s povećanjem dubine defekta, međuvrijednost osvijetljenosti svjetlosne značke naraste od 2 dB na 10 dB. Konačna vrijednost izračunava se kao sredina između dvaju posljednjih stimulusa. Za dodatno smanjenje trajanja testa, prag se prelazi samo jedanput, time se testiranje skraćuje za 40-50% kod teže depresije mrežnične osjetljivosti, a 30-40% u normalne osjetljivosti. Ako se ova strategija kombinira s konceptom faza, učinak skraćivanja vremena obiju metoda je kumulativan. Točnost ove strategije usporediva je s normalnom strategijom u rasponu graničnih vrijednosti, dok se preciznost smanjuje prema nižim vrijednostima osjetljivosti.

Usmjereno orijentirana perimetrija (engl. Tendency Oriented Perimetry) – program koji je dizajniran za ostvarivanje aproksimacije praga podražaja u kraćem vremenu od uobičajenih strategija. Taj test je baziran na jednokratnom testiranju ispitnog mjesta, te interpolacijom rezultata testiranja iz susjednih mjesta. Umjesto da se jedno testno mjesto testira 4-6 puta, kao u uobičajenim strategijama, prag podražaja se određuje pet puta. I to jednim direktnim testiranjem, te četiri puta interpolacijom iz okolnih testnih lokacija. Taj algoritam je sistematska metoda koja uzima u obzir da vrijednosti praga podražaja susjednih točaka međusobno koreliraju. Upotrebljava odgovor ispitanika na dva načina. Kao prvo određuje vrijednost praga podražaja u testiranoj točki, a kao drugo ocjenjuje vrijednost podražaja susjednih točaka interpolacijom. Pri tome se testira svako ispitno mjesto samo jedanput, dok se dodatno određuje interpolacijom iz četiri susjedna ispitna mjesta. To znači da svako ispitno mjesto određuje svoj prag podražaja, te prag podražaja u četiri susjedne točke. Zbog toga je testno područje podijeljeno u mrežu četiriju ravnomjerno povezanih rešetki. TOP algoritam nije limitiran samo za specifične bolesti, već se može kombinirati i s drugim metodama. Prilikom obrade podataka istraživali smo lokalizaciju oštećenja vidnog polja, te nivo depresije mrežnične

osjetljivosti. Za kategorizaciju lokalizacije oštećenja vidnog polja koristili smo se klasifikacijom oštećenja Tübingen:

1. normalno vidno polje
2. centralni skotom
3. paracentralni skotom
4. cekocentralni skotom
5. defekt snopića živčanih vlakana
6. difuzna depresija mrežnične osjetljivosti
7. proširenje slijepe pjege
8. sektorni ispad
9. hemianopski ispad vidnog polja
10. depresija mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni (89,90,91,92,93,94,95)
11. ostali oblici oštećenja

Kategorizaciju depresije mrežnične osjetljivosti odredili smo prema vrijednosti srednjeg defekta na sljedeći način:

1. uredan nalaz: 2.00 – 0.0 dB
2. I. stupanj: 0.1 – 4.9 dB
3. II. stupanj: 5.0 – 9.9 dB
4. III. stupanj: 10.0 – 14.9 dB
5. IV. stupanj: 15.0 – 19.9 dB
6. V. stupanj: 20.0 – 24.9 dB
7. VI. stupanj: 25.0 – 29.9 dB
8. VII. stupanj: ≤ 30 dB

3.3. STATISTIČKE METODE

Za sve analizirane varijable napravljena je deskriptivna statistika. U svim statističkim analizama nivo značajnosti od 5% smatran je statistički značajnim. Razlike za promatrane varijable po analiziranim grupama (kontrola, AON1, KON i SON) testirane su neparametrijskim Kruskal-Wallisovim testom (97). Ako se razlika pokazala statistički značajnom, *post hoc* testom testirano je koje se grupe međusobno razlikuju. Razlika između lijevog i desnog oka za promatrane varijable po promatranim grupama kao i razlika između promatranih varijabli prije i poslije terapije kod AONa testirane su Studentovim testom parova (97). Razlika u broju frekvencija za oblike oštećenja vidnog

polja za grupe AON i AONTOP, AON1 i AON1 TOP, KON i SON testirana je Friedmanovim testom.

Svi grafički prikazi napravljeni su statističkim paketima STATISTICA 7.1 i EXCEL (98). Sve statističke analize napravljene su statističkim paketima STATISTICA 7.1 i SAS 8.2 (99).

4. REZULTATI

4.1 REZULTATI ISPITIVANJA VIDNE OŠTRINE

Ispitivanje vidne oštine pokazalo je kako je vidna oština u svih ispitanika iznosila 1.0 za svako oko, osim u skupine AON na zahvaćenom oku prilikom inicijalnog pregleda tijekom napada akutnog optičkog neuritisa. Rezultati ispitivanja vidne oštine zahvaćenog oka skupine AON prilikom inicijalnog pregleda prikazani su u tablici 4. Zahvaćenim okom se naziva ono oko na kojem je prisutan akutni optički neuritis, dok je prateće oko bez znakova neuritisa. Pregledom vidne oštine na kontrolnom pregledu te skupine ispitanika, nađeno je da svi ispitanici imaju vidnu oštinu 1.0 i na zahvaćenom i na pratećem oku.

Tablica 4. Rezultat pregleda vida inicijalnog pregleda zahvaćenog oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom

Vidna oština prema Snellenu	n	%
<0.1	8	23
0.2 – 0.3	16	46
0.4 – 0.6	11	31

U tablici 5 dat je prikaz rezultata ispitivanja vidne oštine prema dioptrijskim vrijednostima. Iz te tablice je uočljivo da je najveći dio ispitanika bio emetropan i obuhvaća 58% svih ispitanika.

Tablica 5. Raspodjela prema dioptrijskim vrijednostima po skupinama

Oblik refrakcijske greške	AON		KON		SON		Kontrolna skupina	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Emetropija	21	60	19	54	18	52	23	66
Hipermetropija	8	23	7	20	6	17	6	17
Miopija	5	14	5	14	6	17	4	12
Astigmatizam	1	3	4	12	5	14	2	5

4.2. REZULTATI BIOMIKROSKOPSKOG PREGLEDA

U svih bolesnika utvrđen je uredan nalaz prednjeg segmenta.

4.3. REZULTATI APLANACIJSKE TONOMETRIJE.

U svih bolesnika aplanacijskom tonometrijom izmjeren je intraokularni tlak unutar fizioloških vrijednosti.

4.4. REZULTATI OFTALMOSKOPIJE

Oftalmoskopijom je utvrđen uredan nalaz papile vidnog živca, makule i ostalih dijelova retine u svih ispitanika kontrolne skupine, 30 ispitanika skupine „AON“, 28 ispitanika skupine „KON“, te 32 ispitanika skupine „SON“. Dekoloriran optički disk nađen je u 2 ispitanika skupine „AON“, 7 ispitanika skupine „KON“, te 3 ispitanika skupine „SON“. U 3 ispitanika skupine „AON“ nađen je papilitis, tj. edem optičkog diska. većine ispitanika ostalih skupina. U skupine s akutnim optičkim neuritisom većina ispitanika je imala uredan izgled papile vidnog živca, a svega 3 ispitanika je imala edem papile, odnosno papilitis vidnog živca.

4.5. REZULTATI TESTIRANJA KONTRASTNE OSJETLJIVOSTI

Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom (skupina AON) prikazani su u tablici 6. Iz te tablice je vidljivo da je na kontrolnom testiranju zabilježen oporavak.

Tablica 6. Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom

Logaritamska vrijednost kontrastne osjetljivosti	Zahvaćeno oko inicijalno testiranje		Prateće oko inicijalno testiranje		Binokularno inicijalno testiranje		Zahvaćeno oko kontrolno testiranje		Prateće oko kontrolno testiranje		Binokularno kontrolno testiranje	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,60	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,75	5	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,90	10	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,05	7	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,20	6	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,35	5	14	6	17	0	0	17	49	6	17	0	0
1,50	0	0	27	77	20	57	18	51	22	63	6	17
1,65	0	0	2	6	15	43	0	0	7	20	23	66
1,80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	17

Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znakovima oštećenja vida, ali urednom vidnom oštrinom (skupina KON) prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom

Logaritamska vrijednost kontrastne osjetljivosti	Desno oko		Lijevo oko		Binokularno	
	n	%	n	%	n	%
1,35	8	23	8	23	0	0
1,50	24	69	24	69	8	23
1,65	3	8	3	8	24	69
1,80	0	0	0	0	3	8

Iz tablice 7. vidljivo je da je u najvećeg broja ispitanika nađena logaritamska vrijednost kontrastne osjetljivosti do 1.50 na zahvaćenom, odnosno pratećem oku, odnosno 1.65 binokularno.

Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakovima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom (skupina SON) prikazani su u tablici 8.

Tablica 8. Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti skupine koji boluju od multiple skleroze s urednom vidnom oštrinom i bez subjektivnih znakova oštećenja vida

Logaritamska vrijednost kontrastne osjetljivosti	Desno oko		Lijevo oko		Binokularno	
	n	%	n	%	n	%
1,35	2	6	2	6	0	0
1,50	4	11	4	11	1	3
1,65	24	69	24	69	6	17
1,80	5	14	5	14	23	66
1,95	0	0	0	0	5	14

Iz tablice br. 8. uočljivo je da je u najvećeg broja ispitanika, kontrastna osjetljivost reducirana na 1.65 logaritamske vrijednosti monokularno, te 1.80 binokularno.

Rezultati testiranja kontrastne osjetljivosti kontrolne skupine.

U svih testiranih ispitanika kontrolne skupine utvrđena je logaritamska vrijednost 1.80 i za desno i za lijevo oko, dok je prilikom binokularnog testa nađena logaritamska vrijednost 1.95

4.6. REZULTATI TESTIRANJA VIDNOG POLJA

Rezultati testiranja vidnog polja skupine AON prikazani su u tablicama 9,10,11 i 12.

Tablica 9. Rezultati testiranja vidnog polja skupine AON – parametar srednje osjetljivosti

Vrijednost srednje osjetljivosti u dB	Zahvaćeno oko inicijalno testiranje		Prateće oko inicijalno testiranje		Zahvaćeno oko kontrolno testiranje		Prateće oko kontrolno testiranje	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0.8 – 9.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
10.0 – 14.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
15.0 – 19.9 dB	8	23	0	0	0	0	0	0
20.0 – 24.9 dB	13	37	0	0	0	0	0	0
25.0 – 29.9 dB	4	12	4	12	13	37	1	3
30.0 – 34.9 dB	0	0	29	82	22	63	31	88
<35.0 dB	0	0	2	6	0	0	3	9

Iz tablice 9. vidljivo je da je srednja osjetljivost reducirana u svih ispitanika, te da je nastupio oporavak na provedenu terapiju, kako na zahvaćenom, teko i na pratećem oku. U tablici 10. prikazani su rezultati testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta. Iz tablice je uočljivo da je nastupio oporavak na provedenu terapiju s obzirom da su niže vrijednosti defekta na kontrolnom testiranju.

Tablica 10. Rezultati testiranja vidnog polja skupine AON – parametar srednjeg defekta

Vrijednost srednjeg defekta u dB	Zahvaćeno oko inicijalno testiranje		Prateće oko inicijalno testiranje		Zahvaćeno oko kontrolno testiranje		Prateće oko kontrolno testiranje	
	n	%	n	%	n	%	n	%
-2.0 – 0.0 dB	0	0	10	29	2	6	18	51
0.1 – 4.9 dB	0	0	25	71	27	77	17	49
5.0 – 9.9 dB	8	23	0	0	6	17	0	0
10.0 – 14.9 dB	13	37	0	0	0	0	0	0
15.0 – 19.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
20.0 – 24.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
25.0 – 29.9 dB	1	3	0	0	0	0	0	0
<30 dB	3	9	0	0	0	0	0	0

Tablica 11. Rezultati testiranja vidnog polja skupine AON – parametar srednjeg LV

Vrijednost LV u dB	Zahvaćeno oko inicijalno testiranje		Prateće oko inicijalno testiranje		Zahvaćeno oko kontrolno testiranje		Prateće oko kontrolno testiranje	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0.0 – 4.9 dB	0		28	80	25	72	29	82
5.0-9.9 dB	4	11	3	9	5	14	3	9
10.0-19.9 dB	4	11	4	11	4	11	3	9
20.0-29.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
30.0-44.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
45.0-59.9 dB	4	11	0	0	0	0	0	0
60.0-79.9 dB	5	14	0	0	1	3	0	0
80.0-99.9 dB	5	14	0	0	0	0	0	0
100< dB	3	9	0	0	0	0	0	0

U tablici br. 12 prikazani su rezultati testiranja vidnog polja skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom prema obliku oštećenja. Iz tablice je vidljivo da su u najvećeg broja ispitanika nađeni difuzna depresija, te centralni, odnosno centralni skotom. Na kontrolnom testiranju je zamijećen oporavak, te niti jedan ispitanik nema više takav oblik oštećenja.

Tablica 12. Raspodjela prema obliku oštećenja vidnog polja skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom

Oblik oštećenja vidnog polja	Zahvaćeno oko inicijalno testiranje		Prateće oko inicijalno testiranje		Zahvaćeno oko kontrolno testiranje		Prateće oko kontrolno testiranje	
	n	%	n	%	n	%	n	%
uredan nalaz	0	0	10	29	0	0	11	31
centralni skotom	8	24	0	0	0	0	0	0
paracentralni skotom	0	0	6	17	3	9	6	17
ekocentralni skotom	7	20	0	0	0	0	0	0
defekt snopića živčanih vlakana	5	14	9	25	11	31	8	23
difuzna depresija	11	32	0	0	0	0	0	0
proširenje slijepe pjege	0	0	0	0	3	9	3	9
sektorni ispad	0	0	0	0	5	14	5	14
hemianopski ispad	2	6	2	6	2	6	2	6
depresija u perifernoj zoni	0	0	8	23	10	28	0	0
ostali oblici ispada	2	6	0	0	1	3	0	0

Rezultati testiranja vidnog polja skupine KON prikazani su u tablicama 13, 14, 15 i 16.

U većeg broja ispitanika nađeno je blaže smanjenje mrežnične osjetljivosti, te blaži defekt.

Tablica 13. Rezultati testiranja vidnog polja skupine KON – parametar srednje osjetljivosti

Vrijednost srednje osjetljivosti u dB	Zahvaćeno oko		Prateće oko	
	n	%	n	%
25.0 – 29.9 dB	3	9	1	3
30.0 – 34.9 dB	32	91	34	97

Tablica 14. Rezultati testiranja vidnog polja skupine KON – parametar srednjeg defekta

Vrijednost srednjeg defekta u dB	Zahvaćeno oko		Prateće oko	
	n	%	n	%
-2.0 – 0.0 dB	9	26	15	43
0.1 – 4.9 dB	24	68	20	57
5.0 – 9.9 dB	2	6	0	

Tablica 15. Rezultati testiranja vidnog polja skupine KON – parametar srednjeg LV

Vrijednost LV u dB	Zahvaćeno oko		Prateće oko	
	n	%	n	%
0.0 – 4.9 dB	29	83	33	94
5.0-9.9 dB	5	14	2	6
10.0-19.9 dB	1	3	0	0

Tablica 16. Raspodjela prema obliku oštećenja vidnog polja skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom

Oblik oštećenja vidnog polja	Zahvaćeno oko		Prateće oko	
	n	%	n	%
uredan nalaz	9	26	15	43
centralni skotom	0	0	0	0
paracentralni skotom	5	14	5	14
cekocentralni skotom	0	0	0	0
defekt snopića živčanih vlakana	11	31	8	23
difuzna depresija	0	0	0	0
proširenje slijepe pjege	2	6	0	0
sektorni ispad	0	0	0	0
hemianopski ispad	1	3	1	3
depresija u perifernoj zoni	7	20	6	17
ostali oblici ispada	0	0	0	0

Iz tablice vidljivo je da uredan nalaz vidnog polja zahvaćenog nađen u 9 ispitanika, te na pratećem oku u 15 ispitanika. Najveći broj ispitanika imao je oštećenja oblika defekta snopića živčanih vlakana, te depresiju mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni.

Rezultati testiranja VP skupine „SON“ prikazani su u tablicama 17, 18, 19 i 20.

Tablica 17. Rezultati testiranja vidnog polja skupine SON – parametar srednje osjetljivosti

Vrijednost srednje osjetljivosti u dB	Desno oko		Lijevo oko	
	n	%	n	%
25.0 – 29.9 dB	5	14	5	14
30.0 – 34.9 dB	29	83	29	83
<35.0 dB	1	3	1	3

Tablica 18. Rezultati testiranja vidnog polja skupine SON – parametar srednjeg defekta

Vrijednost srednjeg defekta u dB	Desno oko		Lijevo oko	
	n	%	n	%
-2.0 – 0.0 dB	10	29	10	29
0.1 – 4.9 dB	25	71	25	71

Iz tablica 17. i 18. je vidljivo da je u 25 ispitanika nađena blaža depresija mrežnične osjetljivosti.

Tablica 19. Rezultati testiranja vidnog polja skupine SON – parametar srednjeg LV

Vrijednost LV u dB	desno oko		Lijevo oko	
	n	%	n	%
0.0 – 4.9 dB	26	74	26	74
5.0-9.9 dB	8	23	8	23
10.0-19.9 dB	0	0	1	3
20.0-29.9 dB	1	3	0	0

Tablica 20. Raspodjela prema obliku oštećenja vidnog polja skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa urednom vidnom oštrinom i bez subjektivnih znakova oštećenja vida

Oblik oštećenja vidnog polja	Desno oko		Lijevo oko	
	n	%	n	%
uredan nalaz	10	28	10	28
centralni skotom	0	0	0	0
paracentralni skotom	5	14	5	14
cekocentralni skotom	0	0	0	0
defekt snopića živčanih vlakana	9	26	9	26
difuzna depresija	0	0	0	0
proširenje slijepe pjege	2	6	2	6
sektorni ispad	2	6	2	6
hemianopski ispad	0	0	0	0
depresija u perifernoj zoni	7	20	7	20
ostali oblici ispada	0	0	0	0

Iz tablice 20. je vidljivo da je uredan nalaz nađen u 10 ispitanika, dok su najčešći oblici oštećenja vidnog polja defekt snopića živčanih vlakana i depresija mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni.

Rezultati testiranja VP kontrolne skupine

U kontrolnoj skupini na desnom oku 18 ispitanika je imala srednju osjetljivost u rasponu od 30 do 34.9 db, dok je na lijevom ista nađena u 25 ispitanika. Srednja osjetljivost u rasponu većem od 35 dB nađena je na desnom oku u 17 ispitanika, a lijevom oku u 10 ispitanika. Svi ispitanici te skupine imali su vrijednost srednjeg defekta u rasponu od -2.00 do 0 dB na oba oka. Nadalje svi ispitanici su imali vrijednost LV na oba oka u rasponu od 0 do 4.9 dB.

4.7. REZULTATI TESTIRANJA RASPOZNAVANJA BOJA PSEUDOIZOKROMNIM TABLICAMA PREMA ISHIHARI

.Na zahvaćenom oku skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom 28 bolesnika nije prepoznalo niti jednu tablicu, dok 7 bolesnika je prepoznalo samo prvu tablicu. Na pratećem oku svi su ispitanici te skupine prilikom inicijalnog pregleda prepoznali sve tablice. Na kontrolnom testiranju 31 ispitanik je prepoznao sve tablice zahvaćenim okom, dok je 4 bolesnika prepoznalo tek 5 tablica. S pratećim okom svi su bolesnici uredno prepoznali sve tablice. Svi ispitanici ostalih skupina, kao i kontrolne skupine uredno su prepoznali sve tablice.

4.8. STATISTIČKA ANALIZA

Tablica 21. Deskriptivna statistika za promatrane varijable po skupinama: AON, AON1, KON, SON i kontrolnu skupinu.

Level of grupa		-----godine života-----	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	29.7428571	7.34183363
AON1	35	29.7428571	7.34183363
KON	35	32.8285714	4.80493444
SON	35	32.6285714	5.45077282
kontr	35	30.3714286	3.97111419
Level of grupa		kontrastna osjetljivost lijevog oka	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	1.48285714	0.07065123
AON1	35	1.50428571	0.09265006
KON	35	1.47857143	0.08250286
SON	35	1.63714286	0.10526078
kontr	35	1.80000000	0.00000000
Level of grupa		kontrastna osjetljivost desnog oka	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	1.00714286	0.21697887
AON1	35	1.42714286	0.07606388
KON	35	1.47857143	0.08250286
SON	35	1.63714286	0.10526078
kontr	35	1.80000000	0.00000000
Level of grupa		kontrastna osjetljivost oba oka	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	1.56428571	0.07531447
AON1	35	1.65000000	0.08911328
KON	35	1.62857143	0.08250286
SON	35	1.78714286	0.09877400
kontr	35	1.95000000	0.00000000
Level of grupa		VP - srednja osjetljivost zavaćeno oko	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	17.6000000	7.59771638
AON1	35	30.1800000	2.14870686
KON	35	31.6228571	1.53317926
SON	35	31.9971429	1.94822479
kontr	35	35.0028571	1.20305633
Level of grupa		VP - srednja osjetljivost prateće oko	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	32.2085714	1.80462990
AON1	35	32.7342857	1.41752536
KON	35	32.5257143	1.00391670
SON	35	32.1428571	1.97145597
kontr	35	34.9885714	1.11296409
Level of grupa		VP - srednji defekt zahvaćeno oko	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	15.3800000	7.50199189
AON1	35	2.5800000	2.16941304
KON	35	0.9714286	1.66690474
SON	35	0.9857143	1.73495938
kontr	35	-2.0000000	1.49469651
Level of grupa		VP - srednji defekt prateće oko	
N		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	0.92285714	1.56413587
AON1	35	0.05428571	1.27633272
KON	35	0.06285714	1.15327812

SON	35	0.83428571	1.75833191
kontr	35	-2.07142857	1.31542242
Level of grupa	N	VP - LV zahvaćeno oko	
		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	48.0228571	33.5972433
AON1	35	7.2542857	14.1138718
KON	35	3.4485714	5.6468300
SON	35	4.0714286	4.0050388
kontr	35	2.5457143	1.0305175
Level of grupa	N	VP - LV prateće oko	
		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	3.64000000	3.85968606
AON1	35	3.67428571	3.27614756
KON	35	2.58000000	1.69719492
SON	35	3.64285714	2.72486219
kontr	35	1.99428571	0.88515298
Level of grupa	N	-----Vod-----	
		aritmetička sredina	standardna devijacija
AON	35	0.24885714	0.17566297
AON1	35	1.00000000	0.00000000
KON	35	1.00000000	0.00000000
SON	35	1.00000000	0.00000000
kontr	35	1.00000000	0.00000000

Opaska: Izlist iz statističkog paketa SAS.

Tablica 22. Rezultati Kruskal-Wallisovog testa razlika promatranih varijabli po grupama

Naziv varijable	Kruskal –Wallis test, st.sl.=3		Post hoc test*
	χ^2	p	
Vod		1	
Kontrastna osjetljivost zahvaćenog, tj. desnog oka	108,01	<0,0001	(kontr) (SON) (AON1,KON)
Kontrastna osjetljivost pratećeg tj.lijevog oka	101,06	<0,0001	(kontr) (SON) (AON1,KON)
Kontrastna osjetljivost binokularno	102,71	<0,0001	(kontr) (SON) (AON1,KON)
Testiranje VP – srednja osjetljivost zahvaćenog, tj. desnog oka	79,67	<0,0001	(kontr) (AON1, KON) (KON,SON)
Testiranje VP – srednji defekt zahvaćenog, tj. pratećeg oka	72,25	<0,0001	(kontr) (SON, KON, AON1)
LV_Z Testiranje VP – LV - zahvaćenog, tj. desnog oka	13,42	0,0038	(kontr, SON, KON) (AON1)(AON1, SON)
MS_P Testiranje VP – srednja osjetljivost praćenog, tj. lijevog oka	58,92	<0,0001	(kontr)(SON, KON, AON1)
Testiranje VP – srednji defekt praćenog, tj. lijevog oka	54,07	<0,0001	(kontr)(SON, KON, AON1)
Testiranje VP – LV praćenog, tj. lijevog oka	10,65	0,0137	(SON, AON1 KON)(kontr, KON, AON1)

Opaska*: U istoj zagradi su grupe koje se međusobno statistički značajno ne razlikuju

Tablica 23. Usporedba rezultata funkcijskih testova vidne funkcije zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom prilikom inicijalnog testiranja

Test parova	stupanj slobode	t-vrijednost	p-vrijednost
Usporedba rezultata inicijalnog ispitivanja vidne oštine zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom	34	-25.30	P<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja kontrastne osjetljivosti zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom	34	-15.32	P<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom	34	-11.07	P<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom	34	11.22	P<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar LV - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom	34	7.84	P<0.0001

Test parova je pokazao da postoji statistički značajna razlika u funkcionalnim testovima vida između zahvaćenog i pratećeg oka skupine AON prilikom inicijalnog pregleda, kao što je prikazano u tablici 23.

Tablica 24. Usporedba rezultata funkcijskih testova vidne funkcije zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom prilikom kontrolnog testiranja

Test parova	Stupanj slobode	t-vrijednost	p-vrijednost
Usporedba rezultata kontrolnog testiranja kontrastne osjetljivosti zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	-6.00	P<0.0001
Usporedba rezultata kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	-8.04	P<0.0001
Usporedba rezultata kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	7.85	P<0.0001
Usporedba rezultata kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar LV - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	1.52	P<0.1373

Test parova je pokazao da je nađena statistički značajna razlika u rezultatima testiranja kontrastne osjetljivosti i vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti te parametar srednjeg defekta, dok u parametru LV razlika nije nađena, kao što je prikazano u tablici 24.

Tablica 25. Usporedba rezultata testom parova funkcijskih testova vidne funkcije zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom

Test parova	Stupanj slobode	t-vrijednost	p-vrijednost
Usporedba rezultata kontrolnog testiranja kontrastne osjetljivosti zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34		
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	-4.20	P<.0002
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	4.28	P<.0001
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar LV - zahvaćenog i pratećeg oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	1.15	P<0.2581

Test parova je pokazao da postoji statistički značajna razlika u rezultatima testova vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti i srednjeg defekta između zahvaćenog i pratećeg oka skupine KON, kao što je prikazano u tablici 25.

Tablica 26. Usporedba rezultata testom parova funkcijskih testova vidne funkcije desnog i lijevog oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom

Test parova	st. slobode	t-vrijednost	p-vrijednost
Usporedba rezultata kontrolnog testiranja kontrastne osjetljivosti desnog i lijevog oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34		
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti – desnog i lijevog oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	-1.04	0.3057
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta – desnog i lijevog oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	1.08	0.2858
Usporedba rezultata inicijalnog testiranja vidnog polja – parametar LV – desnog i lijevog oka skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom	34	0.77	0.4444

Test parova je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika u rezultatima funkcionalnih testova vida između desnog i lijevog oka skupine SON, kao što je prikazano u tablici 26.

Tablica 27. Usporedba rezultata inicijalnih i kontrolnih testom funkcijskih testova vidne funkcije skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom

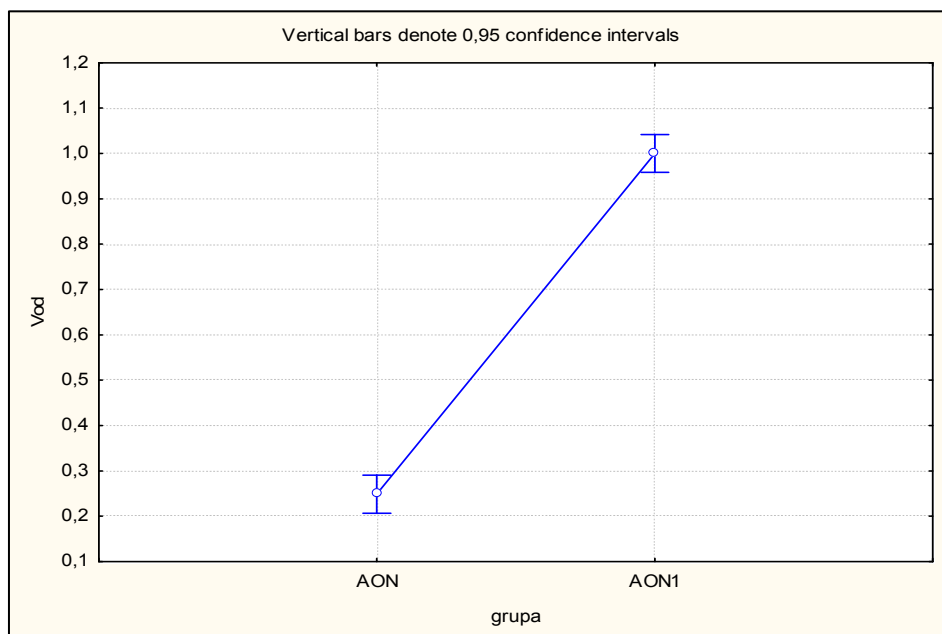
Test parova	st. slobode	t-vrijednost	p-vrijednost
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog pregleda vida zahvaćenog oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	-25.30	<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testa kontrastne osjetljivosti zahvaćenog oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	-11.11	<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testa kontrastne osjetljivosti pratećeg oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	-1.30	0.2010
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog binokularnog testa kontrastne osjetljivosti skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	-4.15	0.0002

Test parova je pokazao da postoji statistički značajna razlika u rezultatima inicijalnih i kontrolnih testova vida skupine AON, osim za rezultate testa kontrastne osjetljivosti pratećeg oka, kao što je prikazano u tablici 27.

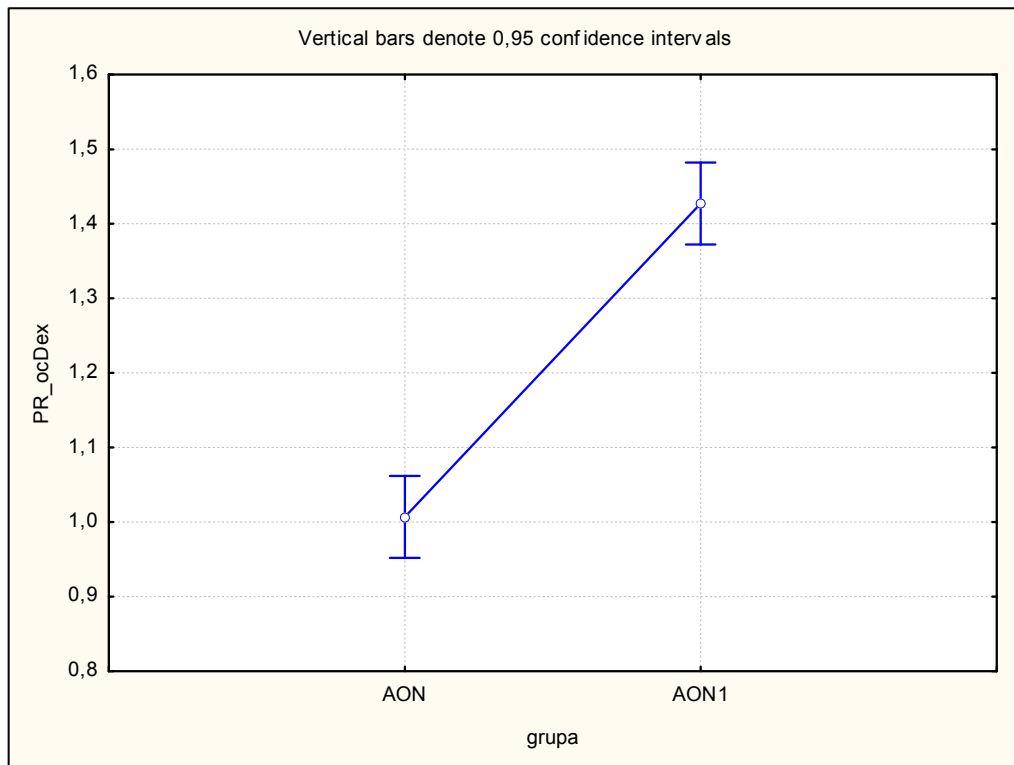
Tablica 28. Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testiranja vidnog polja skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom

Test parova	stupanj slobode	t-vrijednost	p-vrijednost
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti – zahvaćenog oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	-10.24	<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta – zahvaćenog oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	10.56	<0.0001
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar srednje osjetljivosti - pratećeg oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	-1.44	0.1586
Usporedba rezultata inicijalnog i kontrolnog testiranja vidnog polja – parametar srednjeg defekta - pratećeg oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom	34	2.77	0.090

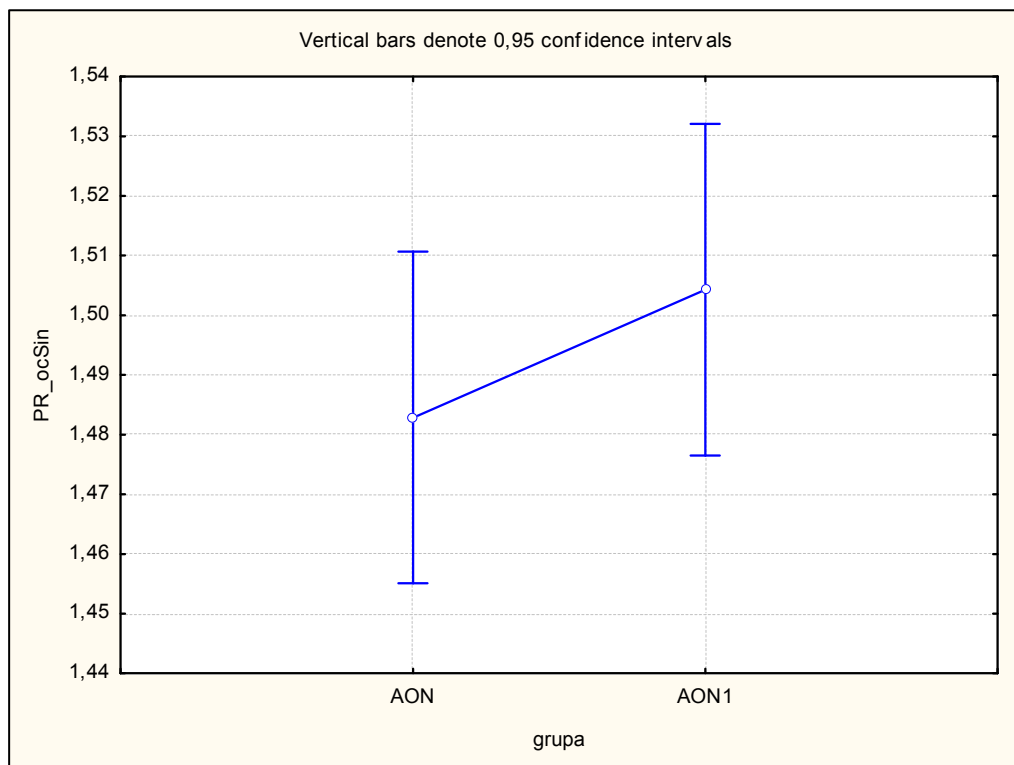
Test parova je pokazao da postoji statistički značajna razlika u rezultatima inicijalnog i kontrolnog testiranja vidnog polja zahvaćenog oka skupine AON, kao što je prikazano u tablici 28. U rezultatima pratećeg oka statistički značajna razlika nije nađena.



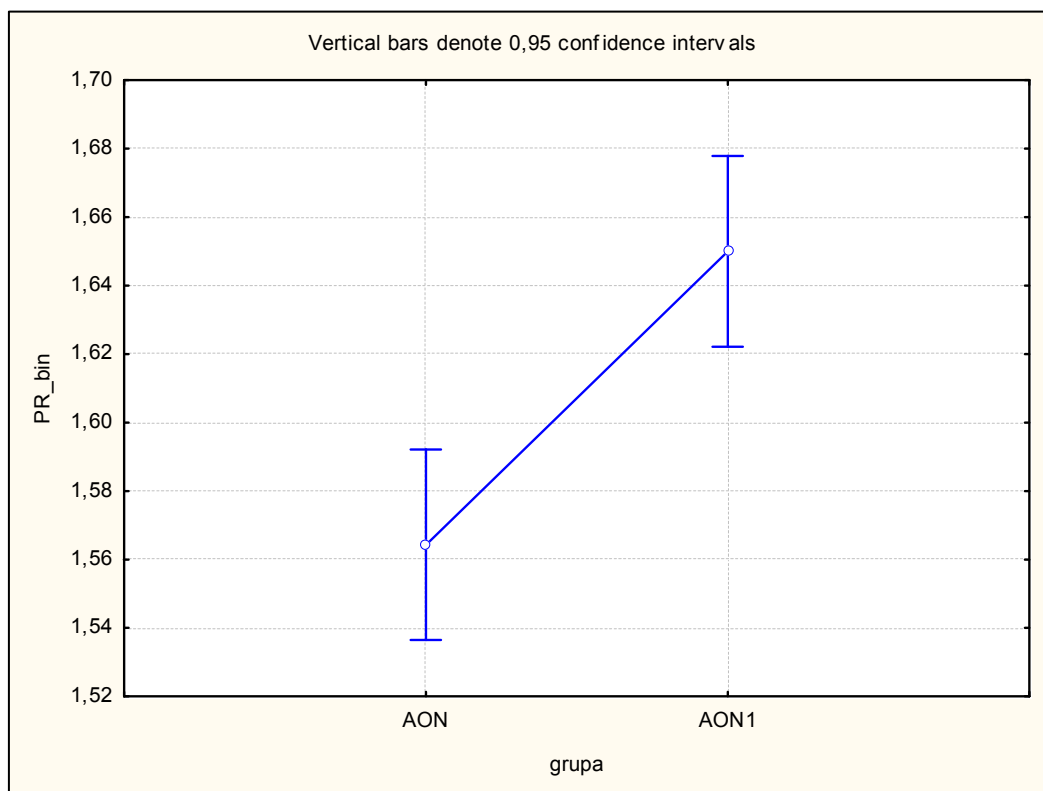
Slika 9.: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultat ispitivanja vidne oštrote zahvaćenog oka za skupinu ispitanika AON i AON1



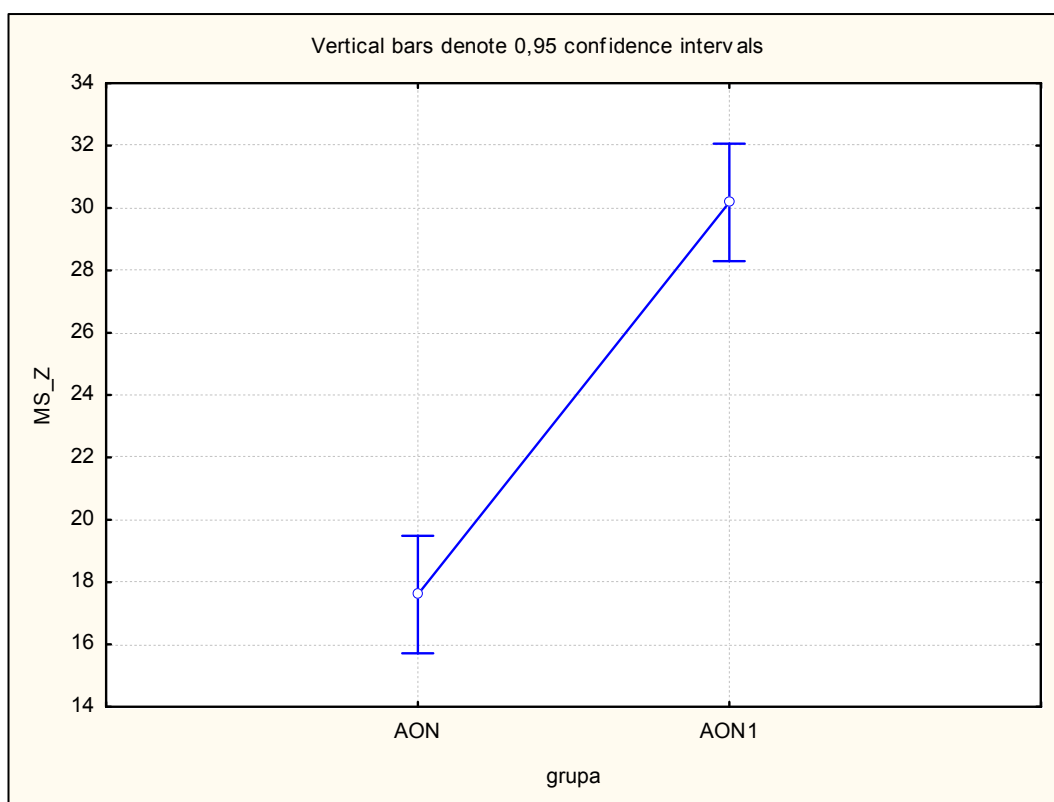
Slika 10: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za logaritamske vrijednosti Pelli Robson testa kontrastne osjetljivosti zahvaćenog oka za skupinu ispitanika AON i AON1



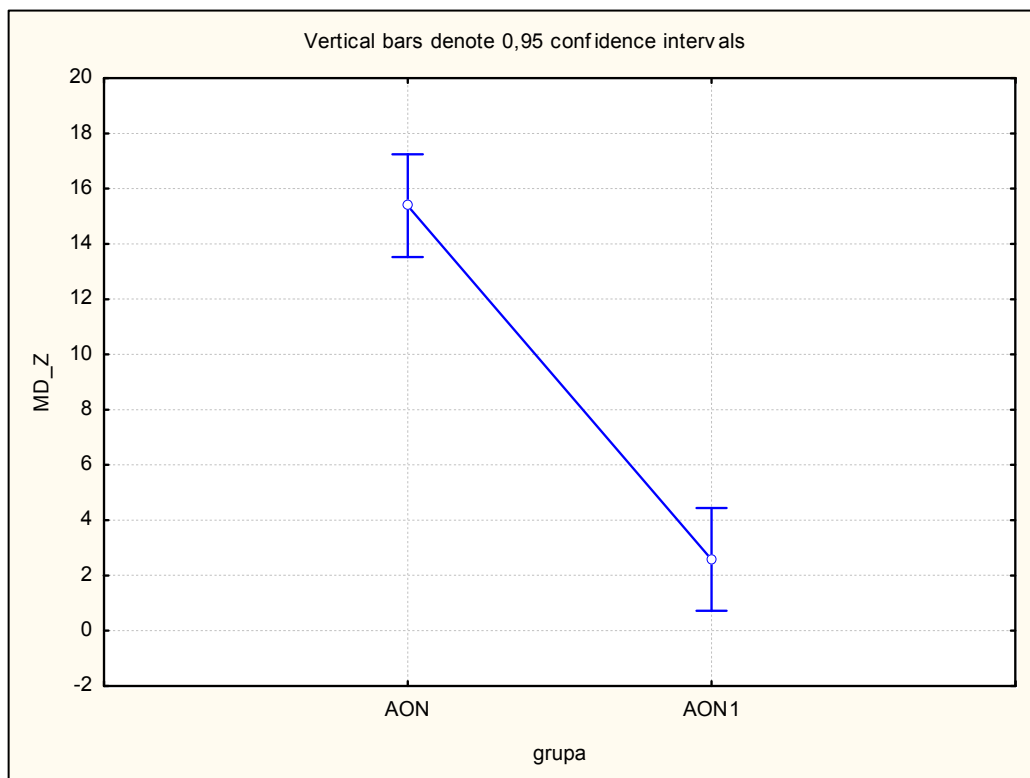
Slika 11: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za logaritamske vrijednosti Pelli Robson testa kontrastne osjetljivosti pratećeg oka za skupinu ispitanika AON i AON1



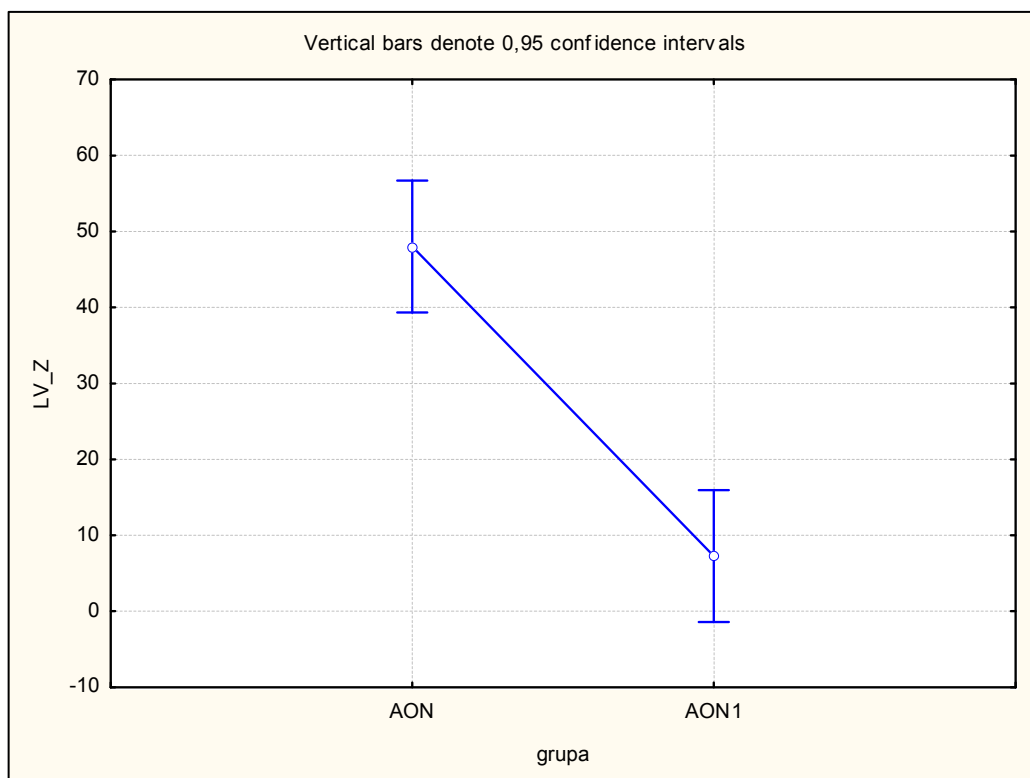
Slika 12: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za logaritamske vrijednosti Pelli Robson binokularnog testa kontrastne osjetljivosti za skupinu ispitanika AON i AON1



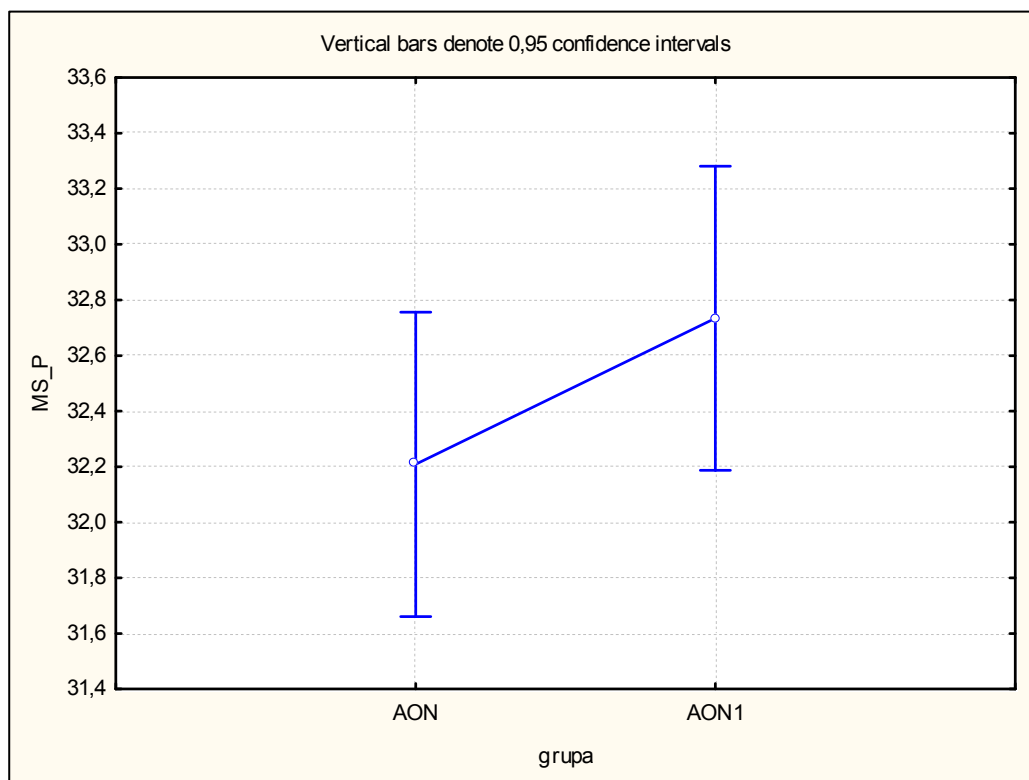
Slika 13: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja zahvaćenog oka za skupinu ispitanika AON i AON1- parametar srednje osjetljivosti



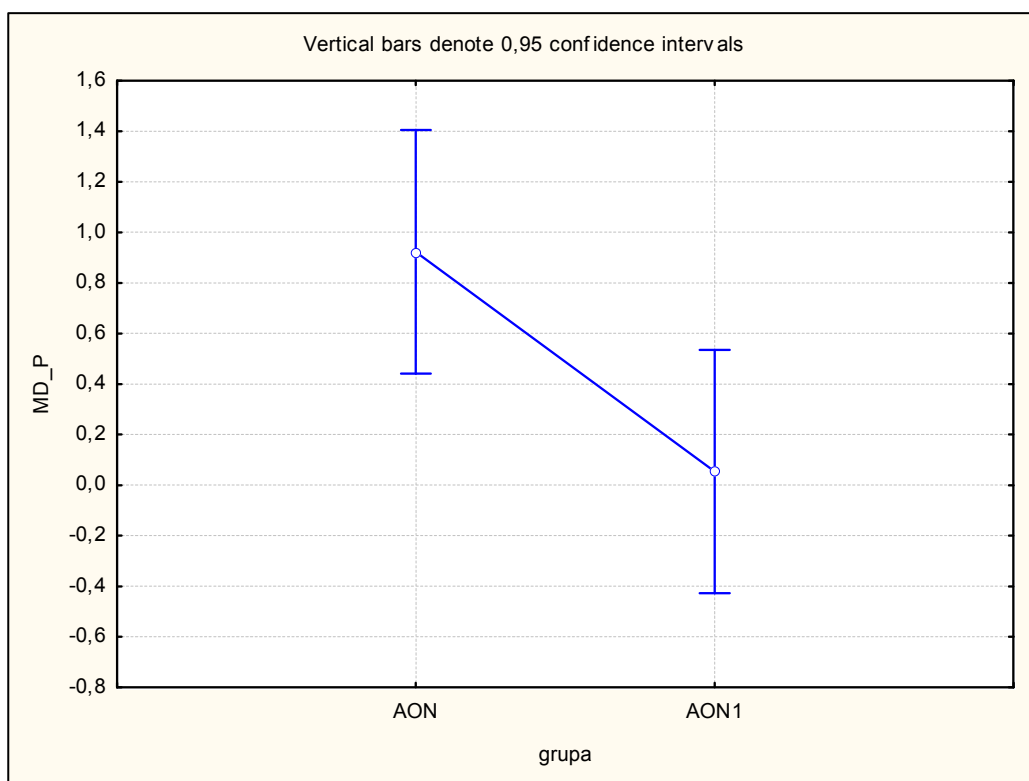
Slika 14: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja zahvaćenog oka za skupinu ispitanika AON i AON1- parametar srednjeg defekta



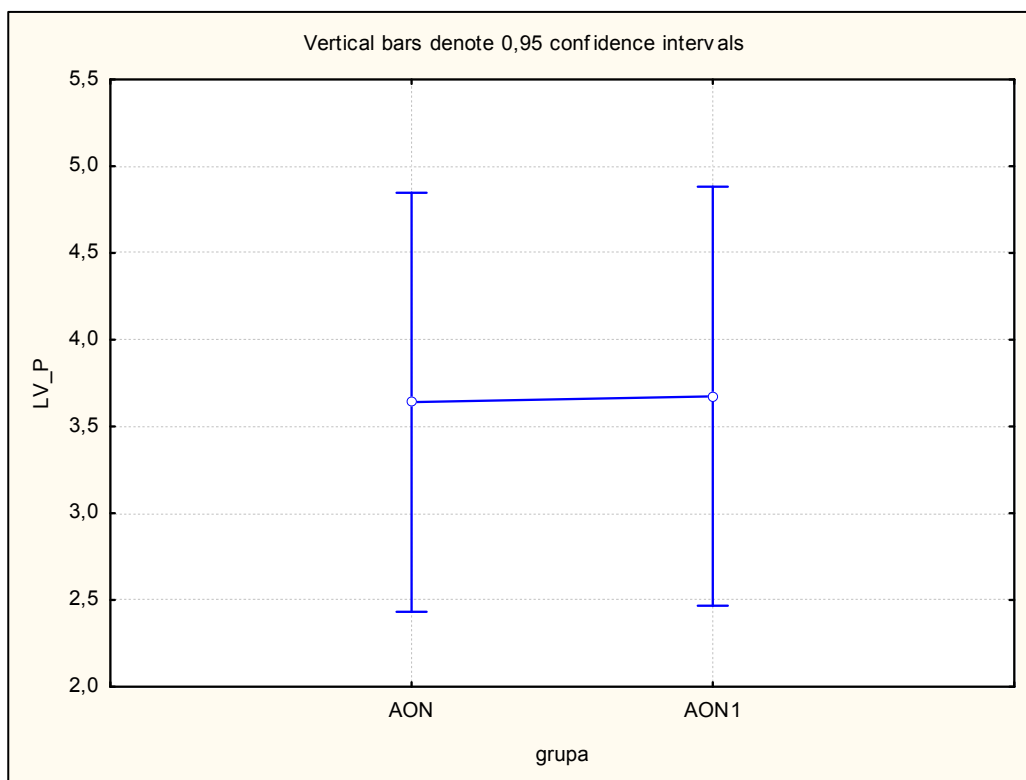
Slika 15: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja zahvaćenog oka za skupinu ispitanika AON i AON1- parametar LV



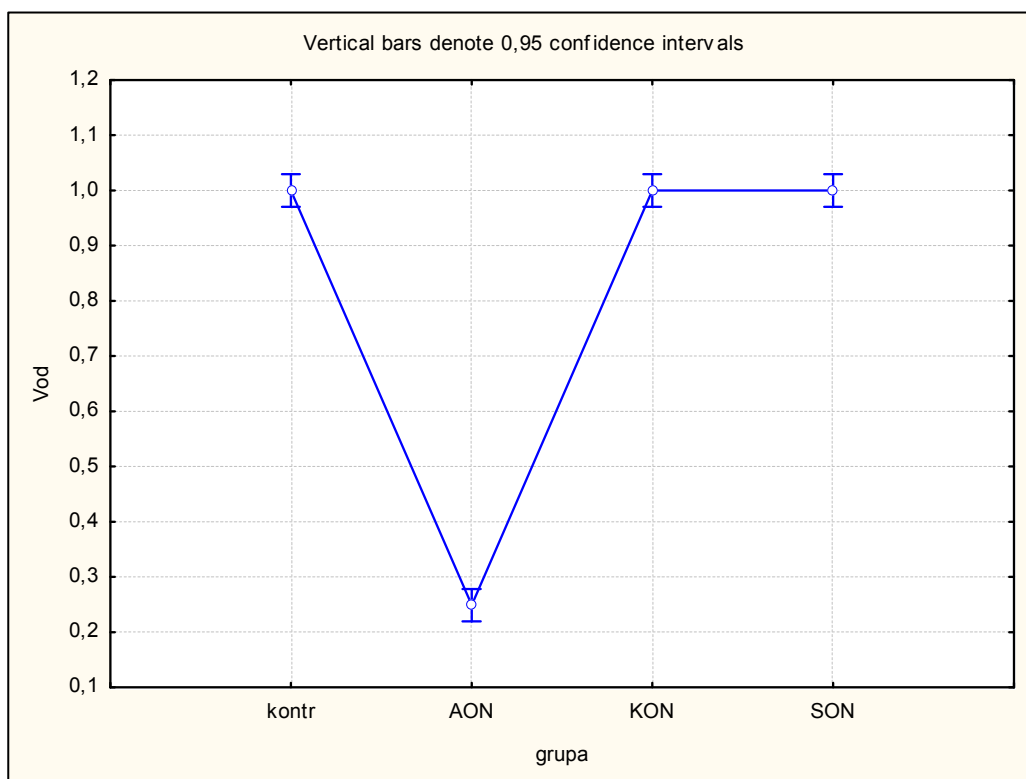
Slika 16: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja pratećeg oka za skupinu ispitanika AON i AON1- parametar srednje osjetljivosti



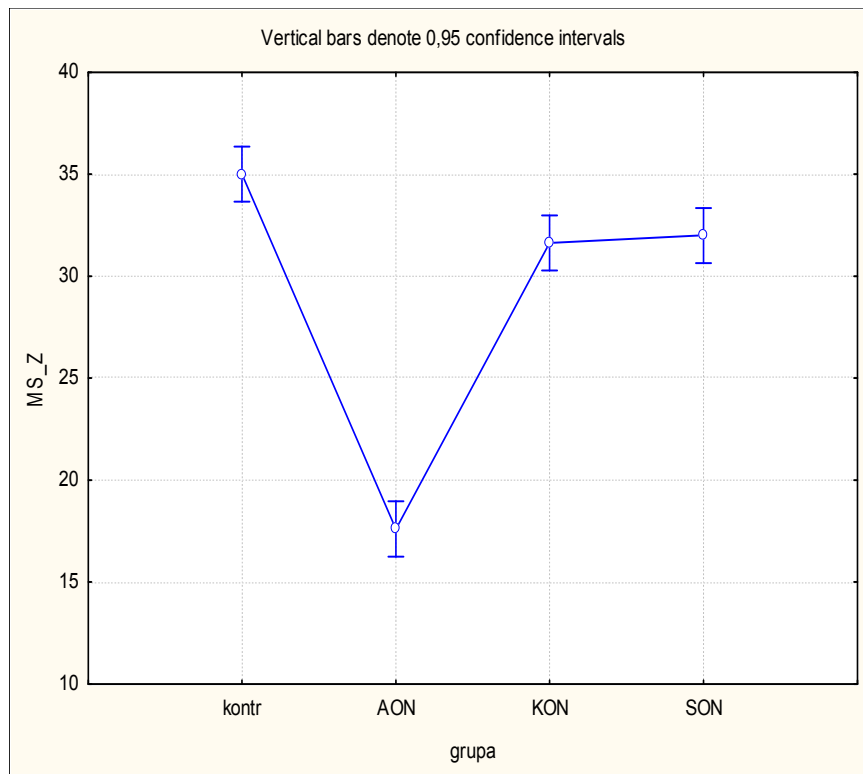
Slika 17: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja pratećeg oka za skupinu ispitanika AON i AON1- parametar srednjeg defekta



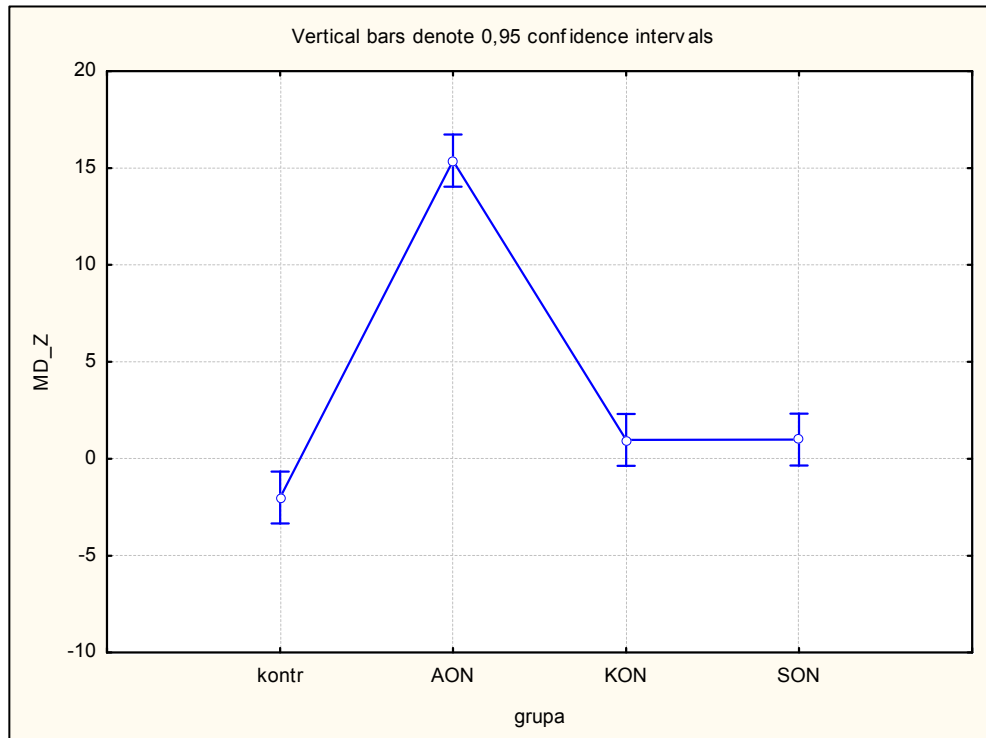
Slika 18: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja pratećeg oka za skupinu ispitanika AON i AON1- LV



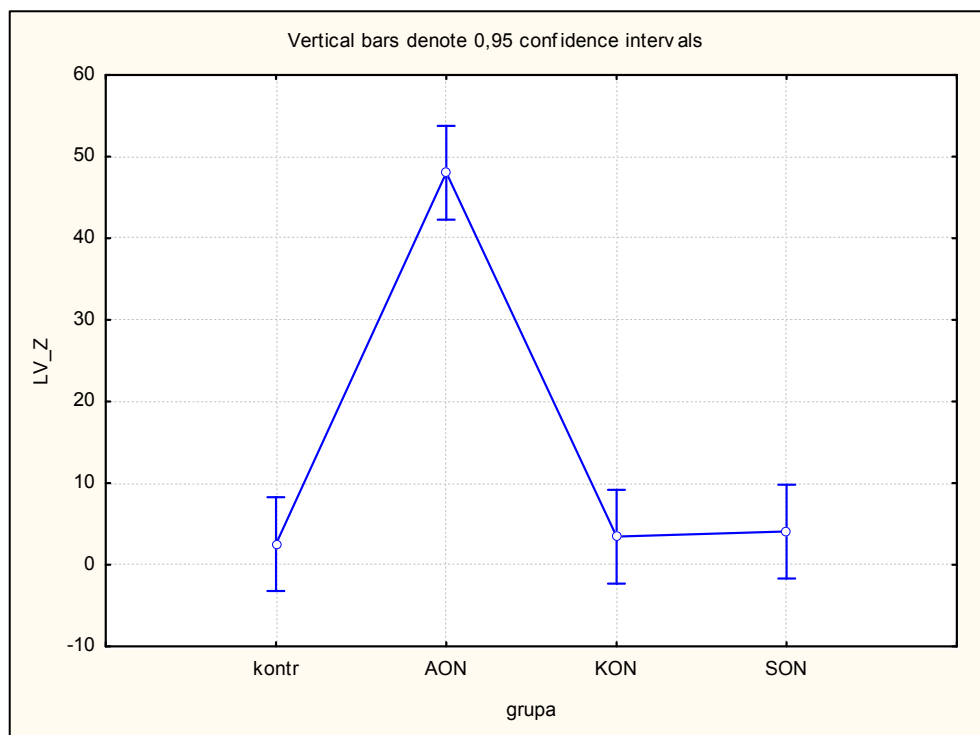
Slika 19: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidne oštine zahvaćenog, odnosno desnog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika.



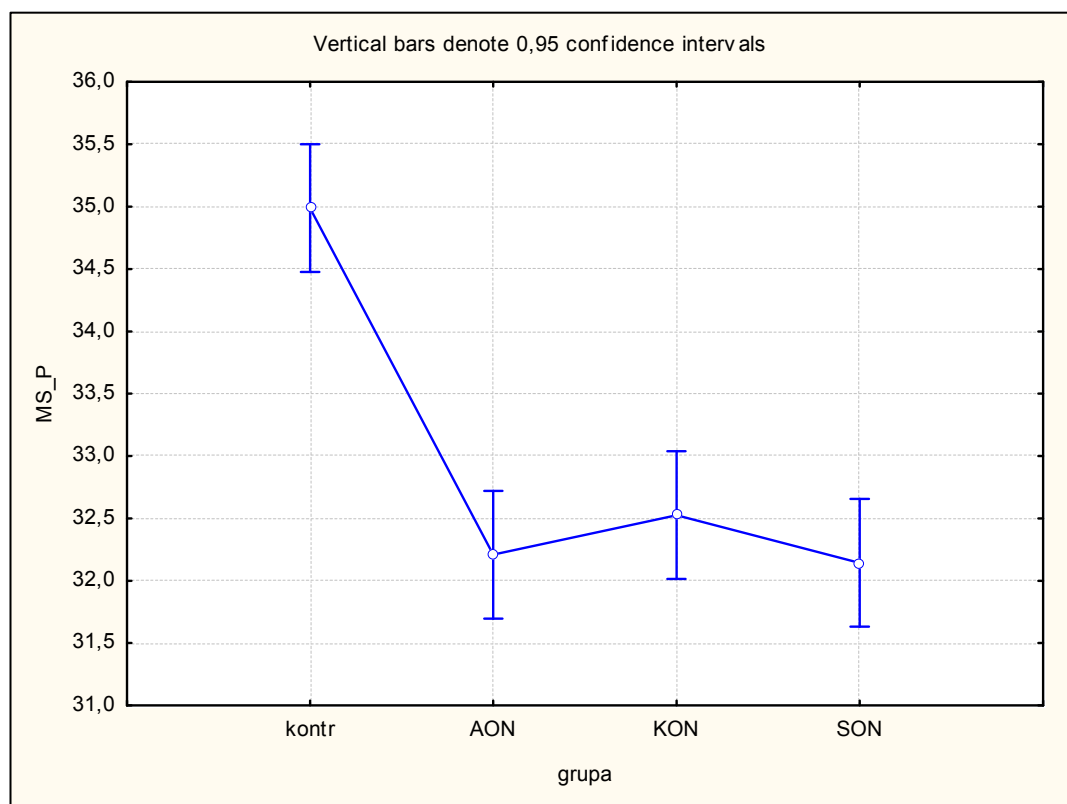
Slika 20: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja zahvaćenog, odnosno desnog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika parametar srednje osjetljivosti.



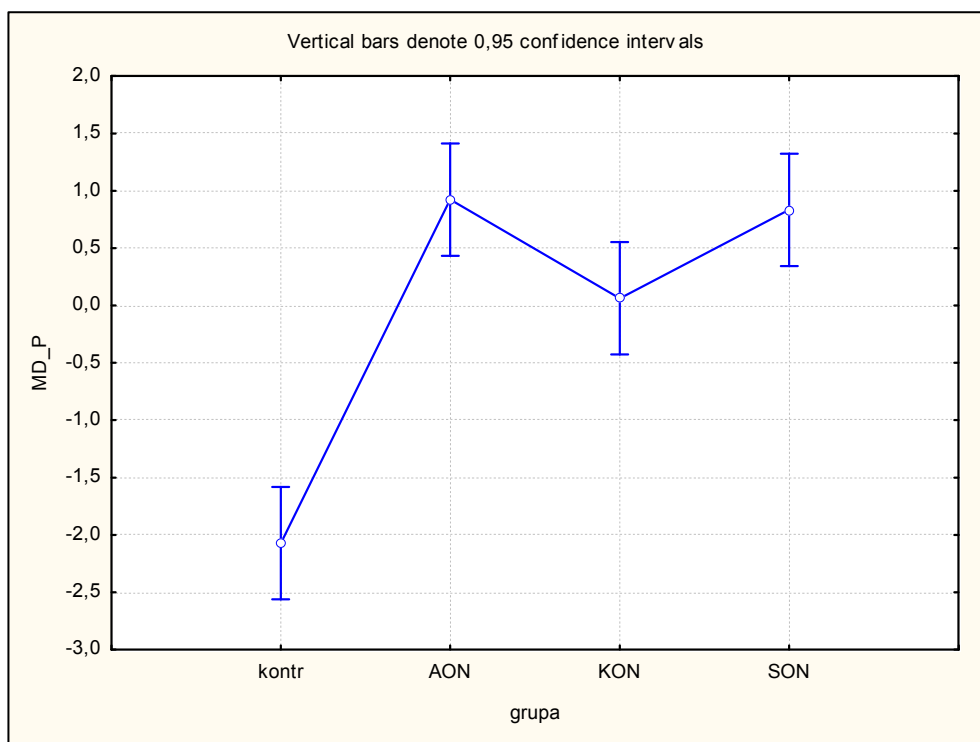
Slika 21: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja zahvaćenog, odnosno desnog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika parametar srednjeg defekta.



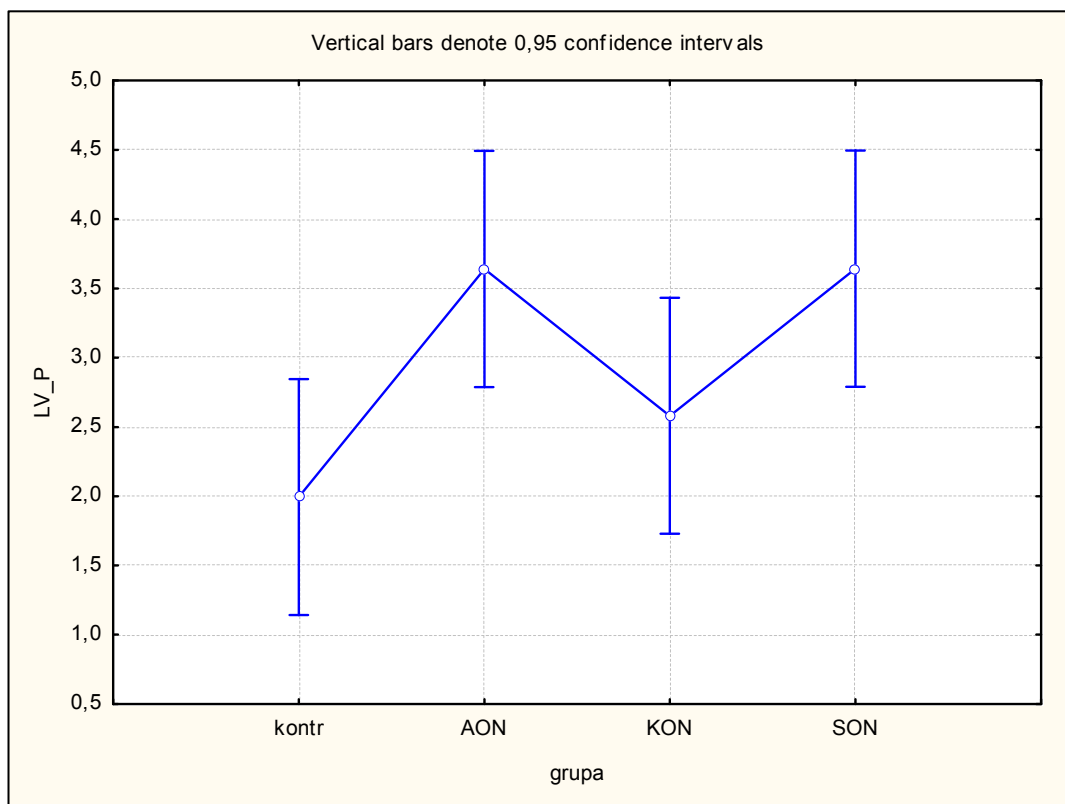
Slika 22: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja zahvaćenog, odnosno desnog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika parametar LV.



Slika 23: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja pratećeg, odnosno lijevog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika parametar srednje osjetljivosti.



Slika 24: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja pratećeg, odnosno lijevog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika parametar srednjeg defekta.



Slika 25: Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za rezultate testiranja vidnog polja pratećeg, odnosno lijevog oka za kontrolnu, AON, KON i SON skupinu ispitanika parametar LV.

5. RASPRAVA

Akutni optički neuritis smatra se najčešćim uzrokom oštećenja vida u mlađih osoba. U našem istraživanju u skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom („AON“) raspon dobi prilikom akutnog optičkog neuritisa bio je od 20 do 45 godina, dok je prosječna dob iznosila 29,7 godina. U toj skupini 75% naših ispitanika ima od 20 do 35 g. U ispitivanju "Optic neuritis treatment trial (ONTT)" Roy W Becka i suradnika prosječna dob ispitanika za vrijeme optičkog neuritisa bila je 31,7 godina (100). U istraživanju Korsholma i suradnika ispitanici su bili raspona dobi od 18 do 45 godina, dok je srednja dob iznosila 31,5 godinu(101). Smatra se da se optički neuritis rijetko pojavljuje kao prvi znak multiple skleroze u dobi starijoj od 45 godina. Međutim Budde i autori prikazuju 4 bolesnice u dobi od 50 do 60 godina u kojih je nastupio akutni optički neuritis prvim znakom multiple skleroze (102). U našem istraživanju najstariji ispitanik imao je 45 godina.

Optički neuritis češće zahvaća žene nego muškarce. U našem istraživanju u skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom nalazi se 25 žena (71%) i 10 muškaraca (29%). I u rezultatima istraživanja drugih istraživača žena je bilo više nego muškaraca. U ispitivanju „ONTTa“ od ukupnog broja 448 ispitanika, bilo je 77,2% žena(101). U istraživanju Cerovskog i suradnika 89,5% bilo je žena (103).

Učestalost multiple skleroze veća je u osoba ženskog spola. U našem istraživanju od ukupno 105 bolesnika koji boluju od multiple skleroze žena je bilo 76 čineći 72%. Takav se podatak podudara s podacima drugih istraživača. Lycke i suradnici u svom istraživanju navode da je od 60 bolesnika s mutliplom sklerozom 40 bilo žena, a 20 muškaraca (104). U istraživanju Millerove i suradnika bilo je 66% žena i 34% muškaraca. Millerova također navodi da je u multiple skleroze omjer 2:1. U istraživanjima drugih autora također je bila veća učestalost žena, dok u Meierbergovom istraživanju više muškaraca od žena (105,106).

Okularni znaci multiple skleroze mogu biti različitih oblika i različitog opsega. Optički neuritis se smatra najčešćom oftalmološkom manifestacijom multiple skleroze. Mnogi autori opisuju i druge oblike oštećenja vidne fukcije u takovih bolesnika. U vrijeme akutnog optičkog neuritisa vidna oštrina može biti oštećena u različitom opsegu. Tako ona može varirati od 1,0 do izostanka osjeta svjetla (35,38). Ispitivanjem vidne oštine za vrijeme akutnog optičkog neuritisa u ispitanika skupine „AON“ nađeno je da 8 ispitanika ima vidnu oštrinu lošiju od 0,1, 16 ispitanika ima vidnu oštrinu u rasponu od 0,1 do 0,3, dok je 11 ispitanika u rasponu od 0,4 do 0,6. Na kontrolnom ispitivanju svi su bolesnici imali vidnu oštrinu 1,0 prema Snellenu. Vidna oštrina

pratećeg oka iznosila je 1,0 na inicijalnom i na kontrolnom pregledu. U ONTT istraživanju od 448 bolesnika 10,5% imalo je vidnu oštrinu 20/20 ili bolju, 24,8% ispitanika 20/25 do 20/40, 28,8% imalo je 20/50 do 20-190, dok je 20/200 do 20/800 imalo 20,3% ispitanika. 5,6% bolesnika razaznalo je pokret ruke, 3,6% brojilo je prste, a 3,3% imalo je tek osjet svjetla. Osjet svjetla izostao je u 3,1% ispitanika. Korsholm i suradnici utvrđuju da je dvoje njihovih bolesnika imalo vidnu oštrinu 1,0 prema Snellenu, 6 bolesnika 0,4 do 0,6, tri bolesnika 0,1 do 0,3, dok je vidnu oštrinu manju od 0,1 imalo 8 bolesnika. I drugi autori pronalaze različite stupnjeve oštećenja vidne oštrine u bolesnika s akutnim optičkim neuritisom (101,107).

Oštećenja vidnog polja u akutnom optičkom neuritisu vrlo dobro su poznata i opisana. Centralni ili cekocentralni skotom smatra se tipičnim oblikom oštećenja vidnog polja u takvih bolesnika. Međutim, oblici oštećenja vidnog polja mogu biti različitih oblika i opsega. Hoffmann i Sipos izvješćuju o 530 bolesnika s utvrđenom dijagnozom multiple skleroze. U njih 222 pojavio se optički neuritis kao prvi znak, odnosno nastao je unutar godine dana od početka bolesti. U 64 bolesnika, odnosno 12%, optički neuritis se prvi put očitovao u razdolju 2–35 godina nakon pojave multiple skleroze. Također opisuju da u skupini 243 bolesnika s optičkim neuritisom, 222 ih je imalo utvrđenu multiplu sklerozu. Optički neuritis očitovao se smanjenjem centralne vidne oštrine, centralnim odnosno cekocentralnim skotomom, te ispadima u perifernim dijelovima vidnoga polja. Nadalje, autori ističu da ni pojava centralnog skotoma ne znači optički neuritis, a niti je svaki optički neuritis multipla skleroza. (108) Tako Balcer navodi da osim centralnog skotoma mogu se naći difuzna depresija, lučni skotomi, te hemianopski ispadi vidnog polja (35). Keltner i suradnici, iznoseći iskustva ONTT istraživanja, pri inicijalnom pregledu za vrijeme akutnog optičkog neuritisa nalaze difuznu depresiju kao najčešći ispad, drugi su ispadi centralni, odnosno cekocentralni skotom u 8,3%, alitudinalni oblik i drugi oblici oštećenja tipa ispada snopića živčanih vlakana 20,1%, dok su ostali oblici oštećenja nađeni u 23,4% (109,110). Nevalainen i suradnici pronalaze centralni skotom kao najčešći oblik oštećenja u 41%, nadalje ispade tipa oštećenja snopića živčanih vlakana u 29%, te paracentralne skotome u 14%, proširenje slijepe pjege u 2, te sektorni ispad i cekocentralni skotom u u 1% (96), S druge strane, Rizzo i Lessel utvrđuju sljedeće promjene u vidnom polju bolesnika s akutnim optičkim neuritisom: centralni defekt 59%, alitudinalni 10%, Bjerrumov skotom 7%, depresija perifernih izoptera 5%. Promjene u vidnom polju pod nazivom "ostalo" bez specifikacije promjena pripisuju 10% bolesnika. (41) Njihovo istraživanje je

podudarnije s našim u odnosu na istraživanje Keltnera i suradnika (109,110). E. Nikoskelainen također utvrđuje da je učestalost centralnog i cekocentralnog skotoma kod optičkog neuritisa veća nego ONTT. Autorica apsolutni centralni i cekocentralni skotom nalazi u 37%, a relativni centralni i cekocentralni skotom u 18% ispitanika s optičkim neuritisom. Druge defekte centralnog dijela vidnog polja opisuje kao "nije moguće učiniti zbog amauroze". Apsolutni defekt koji zahvaća periferno i centralno vidno polje utvrdila je u 13% ispitanika. Također opisuje i periferna oštećenja vidnog polja koja čine 8% svih promjena, i to u obliku paracentralnih skotoma u 4%, samostalni periferni defekt u 1%, te proširenje slijepe pjege i/ili defekt snopića vidnog živca u 3% ispitanika. (69,70) Bynke i suradnici napominju da su svi bolesnici (42 bolesnika) s optičkim neuritisom imali defekte centralnog dijela vidnog polja. (111) Wutz i suradnici opisuju promjene u vidnom polju prilikom akutnog napadaja optičkog neuritisa u 11 bolesnika s dokazanom multiplom sklerozom, te u 8 bolesnika u kojih nije utvrđena ta bolest. Testiranje je učinjeno za vrijeme akutnog napadaja, te nakon poboljšanja. Centralni skotom je bio prisutan za vrijeme akutne faze optičkog neuritisa u 64% (7) bolesnika s multiplom sklerozom, te u 88% (7) bolesnika u kojih nije utvrđena. (112) Kada se uspoređuju rezultati našeg testiranja s rezultatima istraživanja ONTT-a, može se utvrditi da je u našem istraživanju veća učestalost centralnog, odnosno cekocentralnog skotoma. (109,110) Takve razlike mogu se objasniti. U našem istraživanju koristili smo se kategorizacijom oblika oštećenja vidnog polja prema Tübingenskoj klasifikaciji (95). Tijekom inicijalnog pregleda za vrijeme akutnog optičkog neuritisa najveći broj ispitanika imao je difuznu depresiju (11), zatim centralni (8) ili cekocentralni skotom (7). 5 ispitanika imalo je uznapredovali oblik lučnog oštećenja, dok 2 ispitanika imalo hemianopski oblik, a 2 ispitanika druge oblike oštećenja vidnog polja. Nakajima i autori navode da je centralni skotom nađen u 94% njihovih ispitanika, u po 3% oštećenje vidnog polja koje zahvaća 3 kvadranta, te hemianopsija (113). Razlika u rezultatima može se objasniti različitom metodom testiranja vidnog polja, različitom populacijom i različitom klasifikacijom oštećenja vidnog polja. Tako Nevalainen i suradnici navode da je automatizirani perimetar osjetljiviji u otkrivanju oštećenja vidnog polja nego Goldmannovi perimetri. Pritom je smanjen utjecaj perimetrista na rezultat testiranja. Oni se pitaju da li zahvaćanje jednog aksonalnog područja stvara tipičan oblik oštećenja vidnog polja. U ranim istraživanjima prilikom upotrebe Goldmannove kinetičke perimetrije bila je veća učestalost centralnog skotoma što bi ukazivalo na zahvaćanje papilo makularnog snopa (95). Međutim ONTT

istraživanje, primjenom automatske perimetrije, nalaze difuzni oblik oštećenja vidnog polja kao najčešći ispad (107). U usporedbi s prije objavljenim rezultatima istraživanja naše se razlikuje po učestalosti cekocentralnog skotoma. Tako je u našem istraživanju cekocentralni skotom bio učestaliji od arkuatnog, dok se npr. u ONTT istraživanju, odnosno Nevalainen i autora cekocentralni skotom našao vrlo rijetko. Takva razlika učestalosti u različitim istraživanjima može se objasniti različitom procedurom klasifikacije oštećenja i metodologijom testiranja vidnog polja. Razliku može stvarati i odabir populacije, odnosno ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju. U našem istraživanju najbolja vidna oštrina je iznosila do 0,6, dok drugi autori iznose i podatak da su inicijalno imali vidnu oštrinu do 1,0 (95,107). To objašnjava i izostanak proširenja slijepe pjege kao samostalnog ispada u našem istraživanju. Naime u naših ispitanika vidna oštrina je iznosila do 0,6, pa je za očekivati da će takvi bolesnici imati neki oblik depresije mrežnične osjetljivosti u središnjoj zoni. Stoga je proširenje slijepe pjege bilo u sklopu drugih kombiniranih oblika oštećenja vidnog polja. Osim lokalizacije, odnosno oblika oštećenja vidnog polja, istraživali smo i ispad srednje mrežnične osjetljivosti u takvih ispitanika. Klasificirali smo je u 7 stupnjeva, dok je srednja vrijednost srednje osjetljivosti iznosila je $17,60 \pm 7,6$. Najveći broj ispitanika imao je srednju osjetljivost 15 do 24,9 dB, a tek u vrlo malom broju ispitanika (4) nađena je osjetljivost u rasponu od 25 do 29,9 dB. Također smo istražili i gubitak, odnosno defekt mrežnične osjetljivosti. Srednja vrijednost je iznosila $15,38 \pm 7,5$. Najveći broj ispitanika imao je središnji defekt u rasponu od 5 do 14,9 dB. U svojem testiranju Keltner i suradnici navode da su u istraživanju ONTTa, prema dubini defekta odnosno gubitka (smanjenja mrežnične osjetljivosti) mrežnične osjetljivosti podijelili su rezultate u minimalne od -3 do -6, srednje od -6 do -20 i teške koji su izraženiji od -20. Srednja vrijednost devijacije iznosila je -15dB. Takvi se podaci razlikuju zbog metode testiranja vidnog polja. U istraživanju ONTTa rabio se Humphrey 30-2, dok smo mi u našem istraživanju primjenjivali Octopus 101 u N1 programu, koji je dosežao 75°. Za razliku od našeg uređaja, Humphrey je testirao vidno polje do 30°, dok je za perifernu zonu primijenjena Goldmann kinetička perimetrija (109,110,114).

Kontrolno testiranje vidnog polja skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze učinjeno je 6 mjeseci nakon inicijalnog testiranja. Tada je zamijećen oporavak u odnosu na inicijalno testiranje. U svih bolesnika provedena je pulsna steroidna terapija, što znači 10 mg/kg tjelesne mase tijekom 3-5 dana, potom farmakološke doze tijekom slijedećih 9 do 11 dana. U našem istraživanju uključili smo ispitanike u kojih se vidna

oštrina oporavila na 1.0 prema Snellenu. U svih ispitanika nastupio je oporavak vidnog polja u odnosu na inicijalno testiranje, te je testom parova nađena statistička razlika za vrijednost srednjeg defekta na zahvaćenom (stupanj slobode 34, t-vrijednost 10,56, p-vrijednost <0.0001) i na pratećem (stupanj slobode 34, t-vrijednost 2,77, p-vrijednost <0.0090) oku. Na kontrolnom testiranju te skupine ispitanika izostali su centralni, odnosno cekocentralni skotomi i difuzna depresija mrežnične osjetljivosti, a najveći broj ispitanika imao je različit stupanj (opseg) oštećenja sloja mrežničnih živčanih vlakana (11 ispitanika), depresiju mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni (10 ispitanika). Petero ispitanika je imalo sektorni oblik oštećenja, dok su tri ispitanika imali oblik oštećenja u formi paracentralnih skotoma, odnosno proširenja slijepe pjege (kombinacija blažeg stupnja periferne depresije i paracentralnih skotoma odnosno proširenja slijepe pjege). U dvoje ispitanika te skupine koji su imali hemianopski oblik oštećenja i na kontrolnom testiranju je nađen hemianopski oblik oštećenja. U jednog ispitanika nađeno je oštećenje (depresija mrežnične osjetljivosti) koje zahvaća 3 kvadranta, a svrstano je pod kategorizaciju nesvrstanih oblika oštećenja vidnog polja. Međutim u tih ispitanika je nastupio oporavak vidnog polja jer je vrijednost srednje osjetljivosti viša, a srednjeg defekta niža u odnosu na inicijalno testiranje. Izostanak centralnih, cekocentralnih skotoma i difuzne depresije može se objasniti oporavkom vidne funkcije, jer smo u naše istraživanje uključili samo one ispitanike koji su imali urednu vidnu oštrinu na kontrolnom testiranju. Osim u formi oštećenja vidnog polja, nastupio je oporavak mrežnične osjetljivosti. Nađena je statistički značajna razlika u rezultatima testiranja srednje osjetljivosti (test parova, stupanj slobode 34, t-vrijednost -10,24, p-vrijednost <0.0001) i srednjeg defekta (test parova, stupanj slobode 34, t-vrijednost 10,56, p-vrijednost <0.0001) između inicijalnog i kontrolnog testiranja zahvaćenog oka skupine ispitanika s akutnim optičkim neuritisom. Kako je vidljivo iz tablice, srednja osjetljivost prilikom kontrolnog testiranja iznosi $30,18 \pm 2,1$, a srednji defekt iznosi $2,58 \pm 2,2$. Oštećenje vidne funkcije u akutnoj fazi može se objasniti inflamacijom i edemom koji dovode do poremećaja u provođenju s posljedičnim simptomima oštećenja vida. Nakon terapije zabilježen je oporavak vidne funkcije kao odgovor na regresiju edema i upalne komponente te oporavka u provođenju impulsa. Međutim, smatra se da oporavak može započeti i zbog rane remijelinizacije (115,116).

Prilikom inicijalnog testiranja nađeno je oštećenje vidnog polja pratećeg oka. Prema obliku, odnosno lokalizaciji oštećenja, najveći broj ispitanika imao je oštećenje retinskog sloja živčanih vlakana, periferne depresije mrežnične osjetljivosti i

paracentralnih skotoma. Dvoje ispitanika je imalo hemianopski oblik oštećenja vidnog polja. U desetero ispitanika nađeno je uredno vidno polje. Nevalainen i autori našli su promijenjeno vidno polje u 35% ispitanika, dok su Keltner i suradnici našli uredno vidno polje u 31,3% ispitanika (95,114). U našem istraživanju uredan nalaz nađen je u 28,6% ispitanika. Takav podatak sukladan je podacima i rezultatima sličnih istraživanja koji se mogu pronaći u literaturi. Lowitzsch i Welkoborsky su promjene u vidnom polju utvrdili u 68% ispitanika, a najčešće su periferno lokalizirane. (117) U istraživanju ONTT skupine, odnosno Optic Neuritis Study Group, iznosi se podatak da postoje promjene u vidnom polju zdravog oka u 62% bolesnika. Najčešća promjena bila je periferna depresija u 22,5%, difuzno promijenjeno vidno polje u 18,8% ispitanika. Između ostalih poremećaja, nalazi se arkuatni u 3,7%, centralni, te proširenje slijepe pjege u po 0,7%, te cekocentralni u 0,2% ispitanika. (109,110). Takve razlike mogu se objasniti izborom populacije i metodom testiranja vidnog polja. U našem istraživanju svi ispitanici skupine s akutnim optičkim neuritisom imali su urednu vidnu oštrinu pratećeg oka prilikom inicijalnog pregleda. Osim oblika oštećenja, istražili smo i dubinu defekta, odnosno gubitak (smanjenje mrežnične osjetljivosti). Na pratećem oku srednja osjetljivost je iznosila $32,2 \pm 1,8$, dok je srednji defekt iznosio $0,92 \pm 1,6$. Na kontrolnom testiranju primjećen je oporavak, te je srednja osjetljivost na pratećem oku iznosila $32,7 \pm 1,8$, dok je srednji defekt iznosio $0,1 \pm 1,3$.

U skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima zamućenja vida ali urednom vidnom oštrinom također su nađena oštećenja vidnog polja. Zahvaćenim okom se u daljnjem tekstu naziva ono oko pred kojim ispitanik navodi subjektivne smetnje, dočim se drugo oko naziva pratećim. Iako se se ispitanici žalili na zamućenje vida, na zahvaćenom oku nađen je uredan rezultat testiranja vidnog polja u 9 ispitanika. Najveći broj ispitanika imao je različiti stupanj oštećenja retinskog sloja živčanih vlakana (10), depresiju mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni (7) te paracentralnih skotoma (5). Jedan ispitanik je imao plitki relativni centralni skotom, proširenje slijepe pjege nađeno je u 2 ispitanika. Jedna ispitanica je imala hemianopski oblik oštećenja vidnog polja. Na pratećem oku 15 ispitanika je imalo urednu mrežničnu osjetljivost, dok je različiti stupanj oštećenja retinskog sloja živčanih vlakana imalo 8 ispitanika, 6 ispitanika depresiju mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni, dok su paracentralni skotomi nađeni u 5 ispitanika. Jedna ispitanica je imala hemianopski oblik oštećenja vidnog polja. Osim oblika i lokalizacije oštećenja vidnog polja, istražili smo i defekt mrežnične osjetljivosti. U 15 ispitanika nađen je uredan nalaz, dok je u 20

ispitanika nađen blaži stupanj depresije mrežnične osjetljivosti. Frederiksen i suradnici opisuju 18 bolesnika s takvim simptomima koje su oni opservirali. U 5 bolesnika je izrazito suptilni oblik optičkog neuritisa bio znak multiple skleroze. Samo u jedne osobe nije testiranjem vidnih polja nađeno nikakvih promjena. U ostalih su promjene bile u obliku proširenja slijepe pjege, ili pak drugi poremećaji, koje autori nisu kategorizirali. (118) Također smo i istraživali dubinu defekta, te je srednja vrijednost mrežnične osjetljivosti u toj skupini iznosila $31,6 \pm 1,5$ na zahvaćenom, odnosno $32,5 \pm 1,0$ na pratećem oku. S druge strane vrijednost srednjeg defekta je iznosila $0,97 \pm 1,7$ na zahvaćenom, odnosno $0,1 \pm 1,2$ na pratećem oku.

U skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom 10 ispitanika je imalo urednu mrežničnu osjetljivost, dok je 25, odnosno 71% ispitanika imalo blažu depresiju mrežnične osjetljivosti. Takav podatak sukladan je istraživanju Chorazyia i suradnika koji navode da je u 73,1% njihovih oftalmološki asimptomatskih ispitanika koji boluju od multiple skleroze nađeno oštećenje vidnog polja. Nadalje navode da je u 46,2% nađeno koncentrično suženje, dok je u 26,9% nađen defekt u gornjim dijelovima vidnog polja (119). U našem istraživanju najviše ispitanika imalo je različiti opseg ispada tipa oštećenja snopića živčanih vlakana (9), depresiju mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni (7), te paracentralne skotome (5). Po dvoje ispitanika je imalo proširenje slijepe pjege, odnosno sektorni ispad oštećenja. Niti jedan ispitanik nije imao oštećenja u formi difuzne depresije, centralnog i cekocentralnog skotoma. Također nije nađen niti hemianopski oblik oštećenja vidnog polja. Srednja vrijednost mrežnične osjetljivosti u toj skupini iznosi 32 dB na desnom oku, te 32,14 na lijevome oku. Najveći gubitak mrežnične osjetljivosti je bio 4,9 dB na desnom oku i 4,20 dB na lijevom oku. Sisto i suradnici navode da u njihovom istraživanju oko 64% bolesnika je imalo promijenjeno vidno polje. Nadalje navode da je većina tih bolesnika imala difuznu depresiju vidnog polja, dok je u 4 ispitanika nađeno centralno oštećenje unutar 10° , odnosno 20° (120). I drugi istraživači su otkrili oštećenje vidnog polja u bolesnika s multiplom sklerozom bez preboljelog optičkog neuritisa. Mnogi autori nalaze prisutnost arkuatnog skotoma u takvih bolesnika. Honan i suradnici su našli da 9 od 24 bolesnika s multiplom sklerozom imaju promijenjeno vidno polje. U 5 je nađen arkuatni skotom, u 2 fokalna konstrikcija, dok je periferna konstrikcija također nađena u 2 bolesnika. (121) Meienberg, Flammer i Ludin navode da je većina njihovih ispitanika imala skotome u području $15^\circ - 30^\circ$ ekscentrično. U našem istraživanju arkuatni skotomi su nađeni u 5

bolesnika. (122) Friesen i Hoyt opisuju pojavu arkuatnih skotoma sa supkliničkim gubitkom aksona u sloju mrežničnih vlakana. (123) S druge strane Wildberger utvrđuje promjene u srednjoj periferiji vidnoga polja, a Faschinger perifernu depresiju, te diseminirajuće skotome. (124,125) Nizankowska i suradnice nalaze promjene u svim kvadrantima, ali je utvrđena značajna razlika gubitka osjetljivosti u gornjoj polovini vidnoga polja. (126) U našem istraživanju najčešći oblik oštećenja bio je različiti opseg ispada tipa oštećenja snopića živčanih vlakana, koji uključuje i arkuatni skotom. Nadalje, česće je nađena depresija mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni. Unatoč činjenici da su neki istraživači za testiranje vidnog polja rabili drugačiju metodu testiranja, može se govoriti o sličnosti rezultata.

Svi ispitanici kontrolne skupine imali su uredno vidno polje.

U našem istraživanju testirali smo kontrastnu osjetljivost u naših ispitanika. Testiranje kontrastne osjetljivosti je važna funkcijska metoda ispitivanja vida u različitim kliničkih stanja. Kontrastna osjetljivost je jedno od temeljnih obilježja vidne funkcije. Ako je poremećena, mogu nastati poteškoće u čitanju, raspoznavanju lica, prometnih znakova, te obavljanju svakodnevnih poslova. Stoga je testiranje kontrastne osjetljivosti od neobične važnosti u procjenjivanju funkcije vida i kvalitete života takvih bolesnika (85,86,87). U skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom našli smo srednju vrijednost $1,01 \pm 0,2$ kontrastne osjetljivosti na zahvaćenom oku, a na pratećem oku iznosi $1,48 \pm 0,1$. I u istraživanjima drugih autora nađene su snižene vrijednosti kontrastne osjetljivosti u bolesnika s akutnim optičkim neuritisom (127). Beck i autori navode da je kontrastna osjetljivost promijenjena u 93% ispitanika s akutnim optičkim neuritisom u akutnoj fazi i u 78% nakon oporavka (128). Svi naši ispitanici imali su sniženu vrijednost kontrastne osjetljivosti tijekom akutnog optičkog neuritisa pri inicijalnom pregledu, te na kontrolnom pregledu. Trobe i autori izvješćuju da je Pelli Robson test kontrastne osjetljivosti vrlo praktičan i pouzdan test koji se pokazao kao osjetljiv test oštećenja vidne funkcije u optičkog neuritisa (129). To se poklapa s našim istraživanjem jer je nađena smanjena kontrastna osjetljivost i na pratećem oku. U našem istraživanju Test parova pronašao je statistički značajnu razliku u rezultatima testiranja kontrastne osjetljivosti ove skupine (i zahvaćenog i pratećeg oka) i kontrolne skupine, što upućuje na to da je Pelli Robson test osjetljiv test u otkrivanju oštećenja vidne funkcije u bolesnika s multiplom sklerozom.

Prilikom kontrolnog testiranja uočili smo oporavak kontrastne osjetljivosti. Tako postoji statistički značajna razlika u rezultatima kontrastne osjetljivosti kako

zahvaćenog oka prilikom inicijalnog i kontrolnog testiranja (Test parova, stupanj slobode 34, t-vrijednost -11,11, p-vrijednost <0.0001), tako i prilikom binokularnog testiranja (Test parova, stupanj slobode 34, t-vrijednost -4,15, p-vrijednost >0,0002). ali i nadalje kontrastna osjetljivost je sniženih vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu. Srednja vrijednost kontrastne osjetljivosti zahvaćenog oka prilikom kontrolnog testiranja iznosi $1,43 \pm 0,1$, dok je na pratećem oku nađena $1,5 \pm 0,1$. I u drugim istraživanjima nađene su smanjene vrijednosti kontrastne osjetljivosti u ispitanika koji su preboljeli optički neuritis. Zimmerman i suradnici još 1979. navode oštećenja kontrastne osjetljivosti zahvaćenog oka nakon preboljelog optičkog neuritisa, iako je vidna oštrina uredna (130). I Sanders i suradnici nalaze da bolesnici nakon preboljelog optičkog neuritisa imaju reduciranu kontrastnu osjetljivost. Isto tako i u izvješćima ONTT istraživanja navodi se da zaostaje redukcija kontrastne osjetljivosti nakon preboljelog optičkog neuritisa. Nadalje navode da bolesnici s multiplom sklerozom imaju izraženije oštećenje vidne funkcije nego oni ispitanici u kojih ta bolest nije dijagnosticirana (131,132,133,134).

U skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze sa subjektivnim znacima oštećenja vida, ali urednom vidnom oštrinom, nađeno je oštećenje kontrastne osjetljivosti. Srednja vrijednost kontrastne osjetljivosti zahvaćenog oka iznosila je $1,48 \pm 0,1$, dok je na pratećem oku $1,48 \pm 0,1$. Rezultati ovog testiranja sukladni su istraživanju Kupersmitha i autora, koji također navode reduciranu kontrastnu osjetljivost ispitanika koji boluju od multiple skleroze koji su imali urednu vidnu oštrinu unatoč subjektivnim znacima oštećenja vida (135).

Kontrastna osjetljivost može biti oštećena i u onih bolesnika koji nikada nisu imali optički neuritis, a niti se žale na subjektivne smetnje oštećenja vida. To je pokazalo i ovo istraživanje. U skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida i urednom vidnom oštrinom nađena je srednja vrijednost kontrastne osjetljivosti $1,64 \pm 0,1$ na oba oka. 24 (69%) ispitanika je imalo reduciranu kontrastnu osjetljivost na logaritamsku vrijednost 1,65 u odnosu na kontrolnu skupinu gdje je u svih ispitanika nađena logaritamska vrijednost 1,80. Nadalje 4 ispitanika je imalo logaritamsku vrijednost kontrastne osjetljivosti 1,50, a dvoje ispitanika 1,35, iako su naveli da nikada nisu imali smetnje vida. Ovakav rezultat je sukladan rezultatima drugih istraživača koji su se bavili testiranjem vidne funkcije u osoba koji boluju od multiple skleroze bez subjektivnih znakova oštećenja vida. Istraživači su različitim metodama testirali kontrastnu osjetljivost. Fahy i suradnici navode da je u 33% njihovih

ispitanika bila smanjena kontrastna osjetljivost. Sisto i suradnici su našli da 77,1% njihovih bolesnika ima poremećenu kontrastnu osjetljivost. Wender (137) izvješćuje da je Pelli Robsonov test osjetljiv u otkrivanju oštećenja vida, dok Balcer i suradnici navode da Pelli Robson ima veliku sposobnost u otkrivanju oštećenja vidne funkcije (120,136,137,138).

Dobro je poznata činjenica da tijekom akutnog optičkog neuritisa dolazi do poremećaja raspoznavanja boja. Mnogi bolesnici navode da za vrijeme optičkog neuritisa imaju osjećaj da vide boje isprano. Testom kolornog zasićenja prilikom prvog pregleda može se primjetiti da bolesnici ne raspoznaju jednako boje na zahvaćenom i pratećem oku (35,38). Stoga smo i mi u našem istraživanju uključili test raspoznavanja boja Ishihara tablicama. Na zahvaćenom oku skupine ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom 28 bolesnika nije prepoznalo niti jednu tablicu, dok 7 bolesnika je prepoznalo samo prvu tablicu. Na pratećem oku svi su ispitanici te skupine prilikom inicijalnog pregleda prepoznali sve tablice. Na kontrolnom testiranju 31 ispitanik je prepoznao sve tablice zahvaćenim okom, dok je 4 bolesnika prepoznalo tek 5 tablica. Pratećim okom svi su bolesnici uredno prepoznali sve tablice. Svi ispitanici ostalih skupina, kao i kontrolne skupine uredno su prepoznali sve tablice. Mnogi istraživači su različitim metodama utvrdili oštećenje raspoznavanja boja u bolesnika s akutnim optičkim neuritisom.

Tijekom inicijalnog pregleda, za vrijeme akutnog optičkog neuritisa u skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom, najveći broj ispitanika imao je difuznu depresiju (11), zatim centralni (8), odnosno cekocentralni skotom (7). Na kontrolnom testiranju nastupio je oporavak i svi su ispitanici imali urednu vidnu oštrinu. Također je započeo oporavak vidnog polja. Testom parova nađena je statistički značajna razlika u rezultatima testiranja vidnog polja (parametar srednjeg defekta) između inicijalnog i kontrolnog testiranja kako za zahvaćeno (stupanj slobode 34, T vrijednost 10,56, $Pr < 0.0001$), tako i za prateće oko (stupanj slobode 34, t vrijednost 2,77, $Pr > 0.0090$). Na kontrolnom testiranju više nije bilo centralnog, odnosno cekocentralnog skotoma, niti difuzne depresije, što se može objasniti oporavkom vida nakon provedene terapije. Zaostali su blaži ispadi u obliku depresije mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni, defekt snopića živčanih vlakana, te sektorni ispadi.

Rezultati su pokazali da je došlo i do oporavka vidnog polja pratećeg oka kao odgovor na terapiju. Osim po obliku oštećenja, oporavak se može zapaziti i po oporavku mrežnične osjetljivosti, odnosno smanjenju srednje vrijednosti defekta. Naime, i drugi

istraživači su u svom istraživanju primijetili i opisali oporavak vidnog polja zahvaćenog, ili pak pratećeg oka u bolesnika s multiplom sklerozom u kojih je nastao akutni optički neuritis. Upravo zato što se promjene mogu naći u oba oka, neki su istraživači tada radije nazivali oči "bolesnima", ako je na tom oku nastao neuritis, odnosno "takozvano zdravo" na pratećem, jer su primijetili i na tom drugom oku promjene vidnog polja. U većine ispitanika drugih istraživača zabilježen je oporavak i zahvaćenog i pratećeg oka (117,139)

Uspoređujući rezultate kontrolnog testiranja vidnog polja skupine ispitanika s rezultatima testiranja drugih skupina vidljivo je da su u sve tri skupine najčešći oblici oštećenja snopića živčanih vlakana, depresije mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni, te različiti i kombinirani oblici oštećenja vidnog polja u području 10° – 15° ekscentriciteta. I u skupini ispitanika koju boluju od multiple skleroze a bez preboljelog optičkog neuritisa nađene su oštećenja vidnog polja. Ona se najčešće nalaze u perifernom dijelu vidnoga polja, odnosno u zoni 10° do 15° ekscentriciteta. Takvi rezultati sukladni su rezultatima istraživanja drugih autora (122,126). Upravo zbog takve lokalizacije ova oštećenja mogu ostati nezapažena. Postoji veliki broj radova koji se bave aksonskim oštećenjem i optičkom atrofijom u optičkom neuritisu te multiploj sklerozi (140,141,142,143,144).

Neki misle da ostaje otvoreno pitanje postoji li predilekcijsko mjesto oštećenja uz odgovarajući ispad vidnog polja. Međutim, centralni odnosno cekocentralni skotom sugerira na zahvaćanje papilomakularnog snopića, dok bi ispad snopića živčanih vlakana i difuzna depresija govorile o izraženijem difuznom zahvaćanju vidnog živca, odnosno nasumičnom zahvaćanju (95). Cheng i suradnici nalaze poklapanje između perimetrijskog nalaza standardne automatske perimetrije i promjena retinskog sloja živčanih bolesnika nakon optičkog neuritisa u ispitanika koji boluju od MSa (140). Costello i suradnici nalaze značajnu korelaciju srednjeg defekta i stanjenja sloja živčanih vlakana samo u ispitanika s optičkim neuritisom koji ima velike ispade. Nadalje navodi da ne postoji takovo poklapanje u ispitanika s multiplom sklerozom, objašnjavajući i time da testiranje vidnog polja evaluira stanje čitavog vidnog sustava, dok OCT ocjenjuje samo aksonski integritet ganglijskih stanica mrežnice. Kako multipla skleroza zahvaća čitavi vidni put, postoji veća učestalost defekata vidnog polja. I upravo tu činjenicu objašnjava pojava hemianopskih defekata vidnog polja (141). U našem istraživanju ukupno 3 ispitanika (0,06%) su imale hemianopski oblik oštećenja vidnog polja. Iako su i drugi autori opisali takav oblik oštećenja vidnog polja, on je

rijedak. Razni autori opisuju hemianopske ispade vidnog polja kao prvi znak multiple skleroze, tako i u bolesnika u kojih je dijagnoza već potvrđena. (145,146,147) Još 1912. godine Hennig Rönne opisuje hemianopski centralni skotom kod retrobularnog neuritisa i multiple skleroze. (66) Pritom je dan detaljan prikaz nekoliko bolesnika s opisom nastupa promjena. Gündüz i suradnici, Sanchez-Dalmau i suradnici, te Law lokalizacijom lezije odnosno žarišta demijelinizacije, utvrđenom MR mozga, objašnjavaju nastale promjene vidnoga polja. (148,149,150) Fujimoto i Adachi–Usami pak, uporabom kratkovalne perimetrijske tehnike utvrđuju kvadrantanopsiju u bolesnika s multiplom sklerozom. (151) Međutim Hawkins i Behrens smatraju da su hemianopski defekti vidnog polja u bolesnika s multiplom sklerozom rijetkost. Oni nadalje ustvrđuju da, iako su često zahvaćeni posteriorni dijelovi vidnih putova, postoji velik disparitet između patoloških promjena i kliničkih znakova. To objašnjavaju činjenicom da su vidna vlakna u vidnoj sferi anatomske proširena, te da mali plak u tom području zahvaća proporcionalno manji broj vlakana, nego u samom vidnom živcu. Stoga su rjeđa očitovanja karakterističnih promjena u vidnom polju. Nasuprot tome, kompaktno organizirana vlakna unutar ovojnice vidnoga živca i trakta znatno su osjetljivija na patološke promjene kod MS. Tako smješteni plakovi mogu biti asimptomatski jer uzrokuju promjene u perifernom dijelu vidnog polja, a mali skotomi obično uzrokuju tek neznatne promjene u vidnom polju bez oštećenja centralne vidne oštine. (152) Hornabrook i autori, proučavajući nalaze MR središnjeg živčanog sustava, otkrivaju da veliki broj bolesnika s akutnim optičkim neuritisom već ima multiple lezije u bijeloj tvari mozga, kroz koje prolazi optička radijacija. Nadalje misle da nema povezanosti između latencije VEP-a i lezija posteriornog vidnog puta. Smatraju da ta diskrepancija nastaje stoga jer je metoda mjerenja veličine demijelinizacijske lezije nedovoljno precizna, nenormalni MRI signali nastaju zbog promjena gustoće i okoline protona mobilne tekućine, a ne zbog same demijelinizacije, te treće – da zbog tehničkih razloga nije moguće identificirati lezije optičkog trakta koje uzrokuju promjene latencije VEP-a. (153)

Poremećena kontrastna osjetljivost jedno je od obilježja demijelinizirajuće optičke neuropatije, te može biti poremećena i u bolesnika s multiplom sklerozom koji nisu imali akutni optički neuritis (138). To sugerira postojanje, supkliničko i retrohijazmatsko, oštećenja vidnog živca, tj. vidnog puta. Neki autori ovakav oblik oštećenja povezuju s aksonskom degeneracijom. U raznim istraživanjima navodi se da se različitim metodama i u multiple skleroze, a tako i nakon optičkog neuritisa može

utvrditi stanjenje sloja živčanih vlakana, koja je posljedica aksonske degeneracije (138,140,141,142,143,144).

Naše istraživanje je pokazalo da je u velikom postotku ispitanika nađena smanjena kontrastna osjetljivost, pa i u onih ispitanika koji boluju od multiple skleroze a bez subjektivnih znakova oštećenja vida i s urednom vidnom oštrinom. To je u skladu s rezultatima istraživanja Balcera i Fishera, koji navode da je kontrastna osjetljivost vazan test u otkrivanju supkliničkog oštećenja vidne funkcije u bolesnika s multiplom sklerozom. Fisher i suradnici nadalje utvrđuju da rezultat testa kontrastne osjetljivosti korelira s debljinom retinskog sloja živčanih vlakana (134,149). U našem istraživanju najveći broj ispitanika skupine „SON“ imao je kontrastnu osjetljivost reduciranu na 1,65, u odnosu na kontrolnu skupinu. U skupini „AON“ prilikom kontrolnog ispitivanja, te u skupini „KON“ najveći je broj ispitanika imao logaritamsku vrijednost kontrastne osjetljivosti 1,50 i na zahvaćenom i na pratećem oku. Rezultati Kruskal-Wallisovog testa su pokazali da postoji statistički značajna razlika u rezultatima skupine SON u odnosu na kontrolnu skupinu i na skupine AON1 i KON (zahvaćeno, odnosno desno oko $\chi^2 = 108,01$, p-vrijednost <0.0001 , prateće, odnosno lijevo oko $\chi^2 = 101,06$, p-vrijednost <0.0001 , binokularno $\chi^2 = 102,71$, p vrijednost <0.0001). U kontrolnoj skupini svi ispitanici su imali logaritamsku vrijednost kontrastne osjetljivosti od 1,80 za svako oko ponaosob, te 1,95 prilikom binokularnog testiranja.

Mäntyjärvi i Laitinen u svojem radu navode slične rezultate kontrastne osjetljivosti u zdrave populacije i za monokularno i za binokularno testiranje (85).

Ovo istraživanje je pokazalo da ispitanici koji boluju od multiple skleroze, a bez znakova optičkog neuritisa, imaju oštećenje vida. Oštećenje vidne funkcije može se utvrditi jednim od nekoliko funkcionalnih testova.

Aferentni vidni sustav koji se prostire od mrežnice do primarnog vidnog korteksa često je, a možda i redovito zahvaćen u multiploj sklerozi. Kao što je već prije spomenuto, patohistološkim istraživanjima je otkriveno zahvaćanje vidnog sustava kod te bolesti. Autopsijom je u 94 – 99% bolesnika koji boluju od multiple skleroze nađeno zahvaćanje vidnih živaca, dok je također često zahvaćanje i retrokijazmalnih vidnih putova. U multiploj sklerozi nastaje stanjenje sloja živčanih vlakana i sloja ganglijskih stanica, a isto tako oštećenja vidnog živca i kijazme izazivaju inflamacija, demijelinizacija, gliozna, aksonalno oštećenje i atrofija. Također mogu nastati i patološke promjene lateralnog koljenastog tijela i vidne kore kao žarišta primarne degeneracije, kao posljedica Wallerijanske degeneracije sekundarno zbog lezija tračaka bijele tvari ili

kao rezultat transsinaptičke degeneracije zbog lezija u anatomske povezanih udaljenih regija. U kliničkom istraživanju strukturnim dijagnostičkim metodama utvrdilo se je stanjenje sloja živčanih vlakana mrežnice, što je povezano s aksonskom degeneracijom. To dovodi do oštećenja vida u bolesnika s multiplom sklerozom (101,140,154,155). Takvo oštećenje može se očitovati akutnim poremećajem, ali i supkliničkim, tzv. klinički tihim lezijama, koje ne stvaraju akutne simptome. Stoga ih bolesnici ne moraju zapaziti. U ovom istraživanju otkrivena su oštećenja vida u akutno zahvaćenih bolesnika i u onih koji nikada nisu imali akutni optički neuritis, niti subjektivne znakove oštećenja vidne funkcije. Uspoređujući rezultate testiranja vidnog polja skupine ispitanika koji boluju od MSA s urednom vidnom oštrinom i bez subjektivnih znakova oštećenja vida s rezultatima kontrolnog testiranja vidnog polja u skupine s akutnim optičkim neuritisom, te skupinom sa subjektivnim znacima zamagljenja vida i urednom vidnom oštrinom, nađen je sličan oblik oštećenja vidnog polja. Promjene su pretežito lokalizirane u perifernom dijelu vidnog polja, te u zoni od 10° do 30° stupnjeva ekscentriciteta. U svih ispitanika kontrolne skupine odgovarajuće dobi nađeno je uredno vidno polje. Osim promjene u lokalizaciji oštećenja, nađeno je i smanjenje mrežnične osjetljivosti u svim skupinama. Statistička analiza Kruskal-Wallisovim testom pokazala je da postoji statistički značajna razlika u rezultatima testiranja vidnog polja za parametar srednjeg defekta između skupina SON, KON i AON1 u odnosu na kontrolnu skupinu, dok nema statističke razlike između skupina AON 1, KON i SON za zahvaćeno ($\chi^2 = 72.25$, p-vrijednost <0.0001) i za prateće oko ($\chi^2 = 54.07$, P-vrijednost <0.0001). Osim oštećenja vidnog polja, u svih ispitivanih skupina osim kontrolne skupine, postoji i redukcija kontrastne osjetljivosti. Redukcija kontrastne osjetljivosti je najizraženija na zahvaćenom oku, tj. na oku koje je preboljelo optički neuritis skupine AON. I u skupini SON nađeno je oštećenje kontrastne osjetljivosti.

U našem istraživanju rabili smo nekoliko funkcionalnih metoda ispitivanja vidne funkcije. U skupini ispitanika s akutnim optičkim neuritisom na inicijalnom pregledu, primjenom sve tri funkcionalne metode nađeni su različiti oblici oštećenja vidne funkcije u svih ispitanika. U svih ispitanika je nađen poremećaj raspoznavanja boja, od kojih 28 bolesnika (80%) nije moglo pročitati nijednu tablicu, a preostali ispitanici su pročitali samo prvu tablicu. Može se zaključiti da je tijekom atake akutnog optičkog neuritisa najteže oštećeno raspoznavanje boja, jer i one osobe koje su imali vidnu oštrinu 0,6, i ne tako duboku depresiju mrežnične osjetljivosti u središnjoj zoni nisu mogle pročitati nijednu tablicu. Također je u tih osoba bilo i promijenjeno vidno polje,

te smanjena kontrastna osjetljivost. Analizirajući rezultate funkcionalnih testova na pratećem oku utvrdili smo oštećenje vidnog polja i kontrastne osjetljivosti. Međutim, svi ispitanici te skupine pratećim okom uredno su raspoznavali boje Ishihara tablicama. Na kontrolnom pregledu u svih je ispitanika zabilježen oporavak vidne oštine do 1,0, a dobar oporavak nađen je u raspoznavanju boja. Naime, 31 (89%) bolesnika je prepoznalo sve tablice. Na kontrolnom pregledu nijedan ispitanik nije imao uredno raspoznavanje kontrasta na zahvaćenom oku niti urednu mrežničnu osjetljivost. Na pratećem oku 11 ispitanika je imalo uredno vidno polje, dok nijedan ispitanik nije imao urednu kontrastnu osjetljivost.

U skupini ispitanika sa subjektivnim znacima zamućenja vida i urednom vidnom oštrinom svi su ispitanici uredno raspoznavali boje, dok je tek troje ispitanika čitalo logaritamsku vrijednost 1,65 kontrastne osjetljivosti. Uredno vidno polje nađeno je u 9 ispitanika na zahvaćenom, te u 15 ispitanika na pratećem oku.

U skupini ispitanika koji boluju od multiple skleroze s urednom vidnom oštrinom raspoznavanje boja Ishihara tablicama bilo je uredno u svih ispitanika, uredno vidno polje imalo je 10 ispitanika (28,6%), dok je 5 ispitanika (14,3%) imalo urednu kontrastnu osjetljivost.

Ovo je istraživanje pokazalo da ispitivanje raspoznavanja boja ima svoju vrijednost tijekom akutnog optičkog neuritisa, jer je promijenjeno u svih ispitanika. Također tom funkcijskom metodom možemo pratiti oporavak vidne funkcije nakon preboljelog optičkog neuritisa. Testiranje vidnog polja i kontrastne osjetljivosti daje nam rezultate koji su važni u kliničkom radu s osobama koji boluju od multiple skleroze s akutnim optičkim neuritisom i u onih koji akutni optički neuritis nisu imali. Naime, smanjene vrijednosti kontrastne osjetljivosti i ispadi u vidnom polju nađeni su i u bolesnika koji boluju od multiple skleroze, a da nikada nisu primijetili znakove poremećaja vidne funkcije.

Sve to dovodi do zaključka da ne postoji jedan idealan test vidne funkcije primjenjiv u bolesnika s multiplom sklerozom koji bi zadovoljio potrebe rane dijagnostike i praćenja ovih bolesnika.

Stoga s oftalmološke strane u praćenju ovih bolesnika treba proširiti dijagnostički algoritam te uz standardni oftalmološki pregled uključiti test kontrastne osjetljivosti, testiranje vidnog polja automatskim prag perimetrom i ispitivanje kolornog vida Ishihara pseudoizhromnim tablicama kako bi se dobio puni uvid u stanje vidne funkcije.

Danas se smatra da je u velikom postotku akutni optički neuritis prvi znak multiple skleroze te se tretira kao CIS, tj. klinički izolirani sindrom.

Našim je istraživanjem dokazano da u bolesnika s epizodom akutnog optičkog neuritisa jednog oka, postoji također neki oblik oštećenja vida na drugom, tj. asimptomatskom pratećem oku. Naši dokazi također otvaraju pitanje je li akutna epizoda doista prvi događaj ili je isti bolesnik prije imao na pratećem oku neki oblik subakutne afekcije. Ovu hipotezu potkrepljuju nalazi oštećenja vidne funkcije u KON i SON. Drugačije rečeno, utemeljena je pretpostavka da je vizualni sustav vrlo vulnerabilan i da našu pozornost treba usmjeriti ne samo na akutne epizode optičkog neuritisa nego i na kronično i supkliničko zahvaćanje vidnih živaca i vidnog puta kao inicijalni događaj u algoritmu dijagnostičke sumnje na bolest demijelinizacije.

To znači da u daljnjim istraživanjima kronični i asimptomatski oblik optičkog neuritisa treba zasebno tretirati, ali s istim ili sličnim prognostičkim značenjem.

Na taj način je očigledno da je 30% preniska procjena optičkog neuritisa kao prvoga znaka MSa. Svakako treba istaknuti da u velike većine bolesnika s multiplom sklerozom postoji neki oblik optičkog neuritisa, odnosno oštećenja vidne funkcije.

6. ZAKLJUČAK

Akutni optički neuritis smatra se vrlo čestim prvim znakom multiple skleroze, a u velikom broju je i glavni, odnosno vodeći simptom. Nastaje akutnom simptomatologijom zamućenjem ili gubitkom vida na jednom oku, čemu može prethoditi bol iza i uokolo oka. Prema mnogim literaturnim podacima, u 30% bolesnika akutni optički neuritis je prvi znak multiple skleroze.

Međutim, ovo je istraživanje pokazalo da oštećenje vidne funkcije postoji i u bolesnika s multiplom sklerozom koji nisu imali optički neuritis, niti subjektivne znakove zamućenja vida. Takvi bolesnici zapravo te znakove ne registriraju, ali objektivno postoje. Testiranjem vidnog polja automatskim perimetrom Octopus 101 u N1 programu utvrdili smo oštećenja i u bolesnika koji nikad nisu imali akutni optički neuritis. U našoj skupini ispitanika koji nikad nisu imali akutni optički neuritis, oštećenja vidnog polja nađena su u 70% bolesnika. Kako ta oštećenja vidnog polja zahvaćaju perifernu zonu, te zonu u području 10° do 30° ekscentriciteta, zahvaćaju istodobno oba oka i sporo napreduju, bolesnici ih subjektivno ne zamjećuju. Usporedbom rezultata testiranja vidnog polja u svih skupina ispitanika nađen je sličan oblik oštećenja vidnog polja. Tako su u sve tri skupine ispitanika najčešći oblici bili defekt snopića živčanih vlakana i depresija mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni. Ova dva oblika oštećenja nađena su u velikom broju ispitanika u svim skupinama osim kontrolne.

Uz oštećenja vidnoga polja utvrdili smo da postoje i oštećenja raspoznavanja kontrasta, odnosno kontrastne osjetljivosti. Kontrastna osjetljivost jedno je od temeljnih obilježja vidne funkcije, koje može znatno reducirati svakodnevnu radnu sposobnost. U skupini ispitanika koji nikada nisu imali akutni optički neuritis, niti subjektivnih znakova oštećenja vida, poremećaj kontrasta nađen je u 85% ispitanika. Nadalje, utvrdili smo da je test raspoznavanja boja Ishihara tablicama važan u dijagnostici i evaluaciji akutnog optičkog neuritisa i kao pokazatelj oporavka vidne funkcije nakon provedene terapije.

Našim je istraživanjem dokazano da u bolesnika s epizodom akutnog optičkog neuritisa jednog oka, postoji također neki oblik oštećenja vida na drugom, tj. asimptomatskom pratećem oku. Naši dokazi također otvaraju pitanje je li akutna epizoda doista prvi događaj ili je taj isti bolesnik ranije imao na pratećem oku neki oblik subakutne afekcije. Ovu hipotezu potkrepljuju nalazi oštećenja vidne funkcije u KON i SON. Drugim riječima, utemeljena je pretpostavka da je vizualni sustav vrlo vulnerabilan i da našu pozornost treba usmjeriti ne samo na akutne epizode optičkog

neuritisa nego i na kronično i supkliničko zahvaćanje vidnih živaca i vidnog puta kao inicijalni događaj u algoritmu dijagnostičke sumnje na bolest demijelinizacije.

To znači da u daljnjim istraživanjima kronični i asimptomatski oblik optičkog neuritisa treba zasebno tretirati, ali s istim ili sličnim prognostičkim značenjem.

Na taj način je očigledno da je 30% preniska procjena optičkog neuritisa kao prvoga znaka MSa. Svakako treba istaknuti da u velike većine bolesnika s multiplom sklerozom postoji neki oblik optičkog neuritisa, odnosno oštećenja vidne funkcije.

Opisani oblici oštećenja vida dokazuju da u multiploj sklerozi nastaju oštećenja vida kao posljedica dvaju odvojenih događaja. Oštećenje vida tijekom akutnog optičkog neuritisa nastaje zbog akutne inflamacije i edema, te posljedično smanjenja provođenja. S druge strane nastaje subklinički i kronični oblik oštećenja, što je posljedica demijelinizacije i aksonske degeneracije. U tim oblicima nema akutne kliničke slike, oštećenje vida sporo napreduje, zahvaća oba oka, uglavnom u perifernim dijelovima vidnog polja, te u području od 10° do 30° ekscentriciteta. Stoga ih bolesnici doživljavaju u obliku nespecifičnih smetnji vida ili ih ne zamjećuju.

Na kraju se može reći da nema idealnog funkcionalnog testa vida u bolesnika s multiplom sklerozom. Oftalmološki dijagnostički algoritam za pravodobno prepoznavanje oštećenja i za praćenja ovih bolesnika treba proširiti na testiranje vidnog polja automatskim perimetrom, testom kontrastne osjetljivosti i testom raspoznavanja boja u cilju bolje rane dijagnostike, odnosno evaluacije vidnog sustava.

7. SAŽETAK

UVOD: Multipla skleroza (MS) najčešća je kronična bolest središnjega živčanog sustava i pripada širokoj i važnoj skupini bolesti koje obilježuje razaranje mijelinskih ovojnica živčanih vlakana u mozgu, kralježničnoj moždini i vidnim putovima. Smatra se da je akutni optički neuritis najčešći oftalmološki znak te bolesti, no postoje i drugi oblici oštećenja vida.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Uporabom funkcionalnih metoda oftalmološke dijagnostike dokazati oštećenja vidne funkcije u bolesnika s multiplom sklerozom, te utvrditi vrstu, oblik i opseg oštećenja, potom oblik i opseg oštećenja vida u bolesnika s MS koji nisu imali akutni optički neuritis usporediti s onim bolesnicima u kojih je optički neuritis vodeći ili prvi simptom i evaluirati uporabu funkcionalnih pretraga – testiranje vidnog polja, kontrastne osjetljivosti i raspoznavanja boja u ranoj dijagnostici i praćenju bolesnika s MS.

UZORAK I METODE: Istraživanje je uključilo tri skupine ispitanika s multiplom sklerozom, te kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Prvu skupinu „AON“ čine ispitanici s akutnim optičkim neuritisom, u drugoj skupini KON nalaze se ispitanici koji su se zbog subjektivnih smetnji zamućenja vida javili na oftalmološki pregled, ali im je vidna oštrina uredna. Treću skupinu SON čine ispitanici koji nikada nisu imali optički neuritis, niti subjektivne smetnje vida. Istraživanje je obuhvaćalo standardni oftalmološki pregled (vidna oštrina, biomikroskopija i oftalmoskopija), testiranje vidnog polja automatskim perimetrom Octopus 101, testiranje kontrastne osjetljivosti Pelli Robson tablicama, te ispitivanje kolornog vida pseudoizokromnim tablicama prema Ishihari.

REZULTATI: Ovim istraživanjem je u sve tri skupine ispitanika nađeno oštećenje vidnog polja. Najčešći oblici oštećenja su depresija mrežnične osjetljivosti u perifernoj zoni i defekt snopića živčanih vlakana. Reducirana kontrastna osjetljivost nađena je u svim trima skupinama ispitanika, dok je raspoznavanje boja poremećeno na zahvaćenom oku u svih ispitanika skupine s akutnim optičkim neuritisom.

ZAKLJUČAK: Ovo istraživanje je dokazalo da oštećenje vidne funkcije postoji i u onih bolesnika s multiplom sklerozom koji nisu imali akutni optički neuritis, niti subjektivne znakove zamućenja vida. U velikog broja ispitanika nađeno je oštećenje vidnog polja i redukcija kontrastne osjetljivosti što upućuje na znatno veću učestalost kroničnog i supkliničkog oblika optičkog neuritisa kao važnog simptoma u dijagnostici i praćenju

bolesnika s MS. Test raspoznavanja boja Ishihara tablicama pokazao se važnim u dijagnostici i evaluaciji akutnog optičkog neuritisa i kao pokazatelj oporavka vidne funkcije nakon provedene terapije. U dijagnostički algoritam bolesnika s multiplom sklerozom treba uključiti testiranje vidnog polja automatskim perimetrom, test kontrastne osjetljivosti i Ishihara test raspoznavanja boja u cilju rane dijagnostike MS i procjene zahvaćanja vidnog sustava.

8. SUMMARY

VISUAL SENSORY IMPAIRMENT IN EARLY STAGE OF MULTIPLE SCLEROSIS

AIM: to investigate the pattern of visual impairment in MS patients and to evaluate the effectiveness of various visual function tests in detecting visual function impairment.

PATIENTS AND METHODS: 105 MS patients were examined and divided into three groups with 35 patients each: patients with acute unilateral optic neuritis (AON); patients with subjective feeling of blurred vision, normal visual acuity (KON); and patients free from subjective signs of visual impairment (SON). Study patients underwent standard ophthalmologic examination, Octopus perimetry, Pelli Robson contrast sensitivity testing, and color vision testing with Ishihara plates.

RESULTS: visual field defects were found in all patients in group AON, in 75% of patients in group KON and 71% of patients in group SON. Mean scores for Pelli Robson test are 1.43 for affected eye and 1.50 for fellow eye in group KON, 1.48 in group KON, and 1.64 in group SON. No patients read all Ishihara plates during acute optic neuritis in group AON.

CONCLUSION: The presence of subclinical form of optic nerve involvement could be demonstrated in early stage of multiple sclerosis by the introduction of visual function tests in the standard examination protocol.

9. POPIS LITERATURE

1. Keros P, Vinter I. Anatomija oka i očne šupljine. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Jumena; 1988. p. 32-63
2. Bradamante Ž. Mikroskopska građa oka. U: Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Jumena; 1988. p. 71-89
3. Krmpotić Nemanić J, Vinter I. Organum visus – oko. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Globus 1994. p. 29-48
4. Kolar G, Stirn Kranjc B. Mikroskopska građa oka. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Globus 1994. p. 59-71
5. Bornfeld N, Wessing A. Erkrankungen der Netzhaut. U Pau H. editor Lehrbuch der Augenheilkunde. 13 Auflage. Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer; 1992. p. 381-423
6. Huber A. Periphere Anteile der Sehbahn. In Huber A, Kömpf D, editors. Klinische Neuroophthalmologie. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1998. p. 2-9
7. Keros P., Štern Padovan R. Organizacija vida u središnjem živčanom sustavu. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Jumena; 1988. p. 64-70
8. Kostović I, Judaš M. Anatomija vidnog sustava. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Globus 1994. p. 49-57
9. Eysel U. Zentrale Anteile der Sehbahn. U Huber A, Kömpf D, editors. Klinische Neuroophthalmologie. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1998. p. 10-22
10. Remky H. Die Sehbahn (retinocortical Wahrnehmungsbahn). U Pau H, editor. Lehrbuch der Augenheilkunde. 13 Auflage. Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer; 1992. p. 425-466
11. Scheid W, Gibbels E, editors. Lehrbuch der Neurologie. 4. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1980. S. 765 – 777.
12. Newman NJ. Multiple sclerosis and related demyelinating diseases. U Miller NR, Newman NJ, editors. Walsh & Hoyt's Clinical neuro-ophthalmology. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 5539-5675
13. Poser CM, Brinar V. Pathogenic considerations in multiple sclerosis. Neurol Croat 2000;49(1-2):3-19
14. Gardner S. Optic neuropathy in multiple sclerosis. 1953;50:718-726.

15. Mogensen PH. Histopathology of anterior parts of the optic pathway in patients with multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 1990;68:218-220
16. Bell RA, Robertson DM, Rosen DA, Kerr AW. Optochiasmatic arachnoiditis in multiple sclerosis. *Arch ophthalmol* 1975;93:191-193
17. Ziemssen T, Wilhelm H, Ziemssen F. Multiple Sklerose. Ein update mit praktischen Regeln für die ophthalmologische Praxis. *Ophthalmologe*.103;621-643
18. Habek M, Brinar M, Brinar VV, Poser CM. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Mar;108(3):290-4.
19. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1167-8.
20. Chebel S, Boughammoura A, Hizem Y, Frih-Ayed H. Definite multiple sclerosis and uveitis: a two cases report. *Eur J Neurol*. 2005;12(9):729-31.
21. Cerovski B. Neurooftalmologija. Fraktura:Zagreb 2007;1-370
22. Cerovski B, Vidović T, Petricek I, Popović-Suić S, Kordić R, Bojić L, Cerovski J, Kovacević S. Multiple sclerosis and neuro-ophthalmologic manifestations. *Coll Antropol*. 2005;29 Suppl 1:153-8
23. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:315-320
24. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):111-21
25. Vidovic T Cerovski B, Jukić T. The appearance of pars planitis in multiple sclerosis. *Coll Antropol*. 2005;29(1):203-6
26. Rougier MB, Tilikete C. Les troubles oculomoteurs au cours de la sclerose en plaques. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(7):717-21.
27. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Eberts GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31
28. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(3):147-58.

29. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7
30. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
31. Brinar VV. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(3):211-20.
32. Poser CM, Brinar VV. Multiple sclerosis 2001. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(3):165-7.
33. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(6):1101-8.
34. Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta analysis of randomized controlled clinical trials. *J. Neurol* 2000;247(6):435-42
35. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273-80
36. Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J.* 2009;16(3):82-9
37. Tilbake T. Optikusnevritt – diagnose, behandling og oppfølging. *Se Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125:425-8
38. Chu ER. Optic neuritis. More than a loss of vision. *Australian Family Physician.* 2009;38(10):789-93
39. Pirko I, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinshenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol.* 2004;61:1401-1405
40. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet.* 2002;360:1953-62
41. Rizzo JF, Lessel S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1668-1672
42. Cerovski B, Čupak K, Horvat S. Acute optic neuritis - problems of diagnosis and treatment. *Acta med iug* 1988;42:149-156

43. Cerovski B, Šikić J, Vidović T, Ekert M, Huljev I, Tojagić M, Bojić L. Anterior ischemic optic neuropathy in diabetics: a case report. *Neurol Croat* 1997;46:91-95
44. Cerovski B, Brzović Z. Edem papile – diferencijalno dijagnostički problem. *Rad Med Fak Zagrebu* 1991;32(4):281-285
45. Glaser JS. Optic neuritis and ischemic neuropathy – what we thought we already knew. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1666-1667
46. Osborne BJ, Volpe NJ. Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*.2009;76(3):181-90.
47. Beck RW, Cleary PA, Optic neuritis Treatment trial. One year follow up results. *Arch Ophthalmol* 1993;111:773-775
48. Gerling J, Kommerell G. Kurzzeiteffekt der Megadosis-Steroidtherapie bei Neuritis nervi optici. *Klin Mbl Augenheilk* 1992;201:375-380
49. Herishanu YO, Badarna S, Sarov B, Abarbanel JM, Segal S, Bearman JE. A possible harmful late effect of methylprednisolone therapy on a time cluster of optic neuritis. *Acta Neurol Scand*. 1989;80:569-574
50. Kommerell G. Die Behandlung der Neuritis nervi optici mit Kortikosteroiden. Diskussion bei der 10. Tagung der Internationala Neuro-ophthalmological Society - Freiburg 5. bis 9. Juni 1994. (editorial) *Klin Mbl Augenheilk* 1994;205:126-127
51. Wilhelm H. Zum Editorial von G. Kommerell „Behandlung der Neuritis n. optici mit Kortikosteroiden“. *Klin Mbl Augenheilk* 1994;205:405
52. Trobe JD. High-dose corticosteroid regimen retards development of multiple sclerosis in Optic neuritis treatment trial. (Editorial). *Arch Ophthalmol* 1994;112:35-36
53. Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R. Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations. *Nervenarzt* 2001;72(8):577-89
54. Sellebjerg F, Schaldemose Nielsen H, Frederiksen JL, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999;52:1479-1484
55. Lagreze WA.. Steroide bei Sehnervenkrankungen? *Ophthalmologe* 2007;104:517-520

56. Wildberger H. Optikusneuritis. U Huber A., Kömpf D. Klinische Neuroophthalmologie. U Huber A, Kömpf D, editors. Klinische Neuroophthalmologie. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1998. p. 288-299
57. Horvat S. Neurooftalmologija I. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Globus 1994. p. 697-712
58. Hofmann H. und Hanselmayer H. Augensymptome bei lokalen oder allgemeinen Erkrankungen. U Pau H, editor. Lehrbuch der Augenheilkunde. 13 Auflage. Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer; 1992. p. 654-685
59. Cerovski B. Čupak K. Horvat S. Acute optic neuritis - problems of diagnosis and treatment. Acta med iug 1988;42:149-156
60. Horvat S. Neurooftalmologija. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Juma; 1988. p. 500-524
61. Cerovski B. Neurooftalmologija II. U Čupak K, urednik. Oftalmologija. Zagreb: Globus 1994. p. 713-719
62. Riedel P, Wall M, Grey A, Cannon T, Folberg R, Thompson HS. Autoimmune optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1998;116:1121-1124
63. Ebers GC. Optic neuritis and Multiple sclerosis. Arch neurol 1985;42:704
64. Ashworth B. Chronic retrobulbar and chiasmal neuritis. Br J Ophthalmol 1967;51:698-702
65. Rönne H. Über akute Retrobulärneuritis, im Chiasma lokalisiert (Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen). Klin Mbl Augenheilk. 1915;55:68-97
66. Rönne H. Über das Vorkommen eines hemianopischen zentralen Skotoms bei disseminierter Sklerose und retrobulbärer Neuritis (Neuritis chiasmatis et tractus optici). Klin Mbl Augenheilk 1912;50:446-463
67. Schlossman A, Philips CC. Optic neuritis in relation to demyelinating diseases. Am J Ophthalmol 1954;37:487-495
68. Appen RE, Allen JC. Optic neuritis under 60 years of age. Ann Ophthalmol 1974;6:143-6
69. Nikoskelainen E. Symptoms, signs and early course of optic neuritis. Acta Ophthalmol 1975;53:254-271

70. Nikoskelainen E. Later course and prognosis of optic neuritis. *Acta Ophthalmol* 1975;53:273-290
71. Kurtzke JF. Optic neuritis or Multiple sclerosis. *Arch neurol* 1985;42:704-710
72. Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurol Sci* 2000;21:865-9
73. Lin YC, Yen MY, Hsu WM, Lee HC, Wang AG. Low conversion rate to multiple sclerosis in idiopathic optic neuritis patients in Taiwan. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:170-175
74. Cerovski B, Car Z, Stiglmayer N, Horvat S, Vlahović S. Oftalmološke manifestacije multiple skleroze. *Rad Med Fak Zagrebu* 1990;31(4):203-207
75. Kahana E, Alter M, Feldman S. Optic neuritis in relation to multiple sclerosis. *J Neurol* 1976;213:87-95
76. Soderstrom M. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 Jun;79(3):223-7
77. The Optic Neuritis Study Group. High and Low-Risk Profiles for the Development of Multiple sclerosis within 10years after optic neuritis. Experience of the Optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949
78. The Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: Final Optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727-732
79. Lana-Peixoto MA, Andrade GC. The clinical profile of childhood optic neuritis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:311-7
80. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, Gomez MR, Cross S, Leavitt JA, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1413-1418
81. Alper G, Wang MS. Demyelinating optic neuritis in children. *J Child Neurol* 2009;24(1):45-48
82. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings and outcome of the optic neuritis in children. *Neurology* 2006;67:258-262
83. Cerovski B. Refrakcija oka. In: Čupak K. *Oftalmologija*. Nakladni zavod Globus 2004. Zagreb

84. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vision Sci.* 1988;2(3):187-199
85. Mäntyjärvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:261-266
86. Haymes SA, Roberts KF, Cruess AF, Nicolela MT, LeBlanc RP, Ramsey MS, Chauhan BC, Artes PH. The letter contrast sensitivity test: Clinical evaluation of a new design. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2739-45
87. Bühren J, Terzi E, Bach M, Wesemann W, Kohnen T. Measuring contrast sensitivity under different lighting conditions: comparison of three tests. *Optom Vis Sci* 2006;83:290-298
88. Pease PL. Color vision. In Benjamin WJ. Editor. *Borish's clinical refraction.* Second edition. St. Louis, Missouri: Butterworth Heinemann Elsevier 2006. p. 289-346.
89. Miyahara E. Errors reading the Ishihara pseudoisochromatic plates made by observers with normal colour vision. *Clin Exp Optom* 2008;91:2161-165
90. Weijland A, Fankhauser F, Bebie H., Flammer J. *Automated perimetry. Visual Field digest, Fifth edition* 2004. Haag Streit AG.
91. Cerovski B. *Perimetrija* In. Čupak K. *Oftalmologija.* Nakladni zavod Globus 2004. Zagreb
92. Schiefer U, Pätzold J, Dannhelm F. Konventionelle Perimetrie. Teil 1: Einführung – Grundbegriffe. *Ophthalmologe.* 2005;102:627-648
93. Schiefer U, Pätzold J, Dannhelm F. Konventionelle Perimetrie. Teil 2 : Konfrontationsperimetrie – Kinetische Perimetrie. *Ophthalmologe* 2005;102:821-830
94. Schiefer U, Pätzold J, Wabbels B, Dannhelm F. Konventionelle Perimetrie. Teil 3: Statische Perimetrie: Raster – Strategien – Befunddarstellung. *Ophthalmologe* 2006;103:149-165.
95. Schiefer U, Pätzold J, Wabbels B, Dannhelm F. Konventionelle Perimetrie. Teil 4: Statische Perimetrie: Befundauswertung – Indices – Verlaufskontrolle – Perimetrie im Kindesalter. *Ophthalmologe* 2006;103:235-256
96. Nevalainen J, Krapp E, Paetzold J, Mildenerger I, Besch D, Vonthein R, Keltner JL, Johnson CA, Schiefer U. Visual field defects in acute optic neuritis – distribu-

tion of different types of defect pattern, assessed with threshold-related supralimnal perimetry, ensuring high spatial resolution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:599-607

97. Sokal RR, Rohlf FJ.(1995) *Biometry*. Freeman and Company. New York
98. (Electronic Version): StatSoft, Inc. (2010). *Electronic Statistics Textbook*. Tulsa, OK: StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.com/textbook/>.
99. SAS Institute Inc. Cary, NC, USA: SAS Online Doc; 1999 <http://v8doc.sas.com/sashtml/> .
100. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1993;9;329(24):1764-9.
101. Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, Skimminge A, Lund TE.Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas. *Brain*. 2007;130:1244-53.
102. Budde WM, Schober S, Kühle M. Neuritis nervi optici nach dem 50. Lebensjahr: Symptom bislang nicht diagnostizierten multiplen Sklerose. *Klin Mbl Augenheilk* 1997;211:28-31
103. Cerovski B, Čupak K, Horvat S. Acute optic neuritis - problems of diagnosis and treatment. *Acta med iug* 1988;42:149-156
104. Lycke J, Tolleson PO, Frisen L. Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248:1079-1086
105. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life.*Arch Neurol*. 2000;57(9):1319-24
106. Meienberg O, Müri R, Rabineau PA. Clinical and oculographic examinations of saccadic eye movements in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1986;43:438-443
107. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-1678

108. Hoffmann K, Sipos J. Beitrag zur Differentialdiagnose isolierter Gesichtsfeldausfälle unter besonderer Berücksichtigung der Neuritis nervi optici. *Klin Mbl Augenheilk* 1974;165:739-750
109. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW, Optic neuritis study group. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the Optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1993;111:231-234
110. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. for The Optic neuritis study group. Visual field profile of optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:946-953
111. Bynke H, Rosén I, Sandberg-Wollheim M. Correlation of visual evoked potentials, ophthalmological and neurological findings after unilateral optic neuritis. *Acta ophthalmol* 1980;58:673-687
112. Wutz W, Bartl G, Hiti H, Rodler H. Verlaufsbeobachtungen der Neuritis retrobulbaris – Vergleichende psychophysische und elektroophthalmologische Befunde. *Klin Mbl Augenheilk* 1980;177:689-695
113. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Sugasawa J, Hanafusa T, Takahashi T. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2010;10:45
114. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Comparison of central and peripheral visual field properties in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Am J Ophthalmol* 1999;128(5):543-553
115. Jones SJ, Brusa A. Neurophysiological evidence for long-term repair of MS lesions: implications for axon protection. *J Neurol Sci.* 2003 Feb 15;206(2):193-8.
116. Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis. A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001;124:468-479
117. Lowitzsch K, Welkoborsky HJ. Musterumkehr VEP und Computerperimetrie am Partnerauge bei Optikusneuritis. *Z EEG EMG* 1987;18:179-184
118. Frederiksen JL, Larson HBW, Ottovay E, Stigsby B, Olesen J. Acute optic neuritis with normal visual acuity. Comparison of symptoms and signs with psychophysiological, electrophysiological and magnetic resonance imaging data. *Acta Ophthalmol Scand* 1991;69:357-366

119. Chorazy M, Drozdowski W, Sherkawey N, Mariak Z. Asymptomatic visual field disturbances in multiple sclerosis patients without a history of optic neuritis. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41(3):223-8
120. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1264-8.
121. Honan P, Heron JR, Foster DH, Edgar CK, Scase MO, Collins MF. Visual loss in multiple sclerosis and its relation to previous optic neuritis, disease duration and clinical classification. *Brain* 1990;113:975-987
122. Mienberg O, Flammer J, Ludin HP. Subclinical visual field defects in multiple sclerosis. Demonstration and quantification with automated perimetry and comparison with visual evoked potentials. *J. Neurol* 1982;227(3):125-33
123. Frisén L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol* 1974;92:91-97
124. Wildberger H. Zum Nachweis der zentralen Empfindlichkeitsminderung bei Optikusneuropathien mit der Computerperimetrie (Octopus) und mit den visuell evozierten Potentialen (VEP). *Klin Mbl Augenheilk.* 1984;184:377-381
125. Faschinger CH, Hofmann H, Bartl G, Gruber H. Erste Erfahrungen mit dem Computerperimeter Octopus. *Klin Mbl Augenheilk* 1980;177:753-758
126. Nizankowska MH, Misiuk - Hojlo M, Turno – Krecicka A, Ejmal M, Chelstowska J. Central visual field in patients with multiple sclerosis without clinical symptoms of optical neuritis. *Klinika ocna* 1996;98(1):27-31
127. Kupersmith MJ, Gal RL, Beck RW, Xing D, Miller N. Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis. Predictors of visual outcome. *Neurology* 2007;69(6):508-14
128. Beck RW, Ruchman MC, Savino PJ, Schatz NJ. Contrast sensitivity measurements in acute and resolved optic neuritis. *Br Journal Ophthalmol* 1984;68:756-759

129. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(5):547-53
130. Zimmern RL, Campbell FW, Wilkinson IM. Subtle disturbances of vision after optic neuritis elicited by studying contrast sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979;42(5):407-12
131. Sanders EACM, Volkers ACW, van der Poel JC, van Lith GHM. Estimation of visual function after optic neuritis: a comparison of clinical tests. *J Ophthalmol* 1986;70:918-924.
132. Optic neuritis study group. Visual function five years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch ophthalmol* 1997;115:1545-1552
133. The Optic neuritis study group. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77-83
134. Optic neuritis study group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 2008;115(6):1079-1082.
135. Kupersmith MJ, Nelson JI, Seiple WH, Carr RE, Weiss PA. The 20/20 eye in multiple sclerosis. *Neurology* 1983;33(8):1015-20.
136. Fahy J, Glynn D, Hutchinson M. Contrast sensitivity in multiple sclerosis measured by Cambridge Low contrast gratings: a useful clinical test? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(6):786-7
137. Wender M. Value of Pelli-Robson contrast sensitivity chart for evaluation of visual system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41(2):141-3
138. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, Pfohl DC, Mills M, Bowen J, Ford C, Heidenreich FR, Jacobs DA, Markowitz CE, Stuart WH, Ying GS, Galetta SL, Maguire MG, Cutter GR. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite Neurology. 2003;61(10):1367-73

139. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1993;100:691-698
140. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(12):5798-5805
141. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan I, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969
142. Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Graf M, Kircher K, Geitzenauer W, Brannath W, Lang P, Kristoferitsch W, Lassmann H, Reitner A, Schmidt-Erfurth U. Heterogeneous pattern of retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. High resolution optical coherence tomography: potential and limitations. *PLoS One.* 2010;5(11):e13877.
143. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005;58(3):383-91.
144. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol.* 2009 Mar;256(3):305-19.
145. Borruat FX, Siatkowski RM, Schatz NJ, Glaser JS. Congruous quadrantanopia and optic radiation lesion. *Neurology* 1993;43:1430-1432
146. Erneston AG. Multiple sclerosis, the great masquerader: an atypical ocular presentation. *J Am Optom Assoc* 1997;68:757-62
147. Frederiksen JL, Larsson HBW, Nordenbo AM, Seedorff HH. Plaques causing hemianopsia or quadrantanopsia in multiple sclerosis identified by MRI and VEP. *Acta Ophthalmol Scand* 1991;69:169-177
148. Gunduz K, Cansu K, Buldukclar S, Saatci I. Homonymous hemianopsia as the initial manifestation of multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 1998;212(3):215-20

149. Sanchez – Dalmau B, Goni FJ, Guarro M, Roig C, Duch – Bordas F. Bilateral homonymous visual field defects as initial manifestation of multiple sclerosis. *Brit J Ophthalmol* 1991;75:185-187
150. Law SW. Multiple sclerosis presenting with homonymous hemianopia. *Aust Fam Physician* 2009;38(10):795-6
151. Fujimoto N, Adachi Usami E. Use of Blue on yellow perimetry to demonstrate quadrantanopia in multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:828-829
152. Hawkins K, Behrens MM. Homonymous hemianopia in multiple sclerosis. With report of bilateral case. *Brit J ophthalmol* 1975;59:334-337
153. Hornabrook RSL, Miller DH, Newton MR, Macmanus DG, du Boulay GH, Halliday AM, McDonald WI. Frequent involvement of the optic radiation in patients with acute isolated optic neuritis. *Neurology* 1992;42:77-79
154. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*;2006;113:324-332
155. Inglese M, Ghezzi A, Bianchi S, Gerevini S, Sormani MP, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Irreversible disability and tissue loss in multiple sclerosis. A conventional and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of the optic nerves. *Arch Neurol.* 2002;59:250-253

10. ŽIVOTOPIS

Tomislav Vidović je rođen 26. svibnja 1966. u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu pohađao u Zagrebu, gdje je godine 1984. i maturirao.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao 1985. godine, a diplomirao 1991. godine. Iste godine započeo pripravnički staž u DZ Samobor, a stručni ispit položio 1992. godine. Tijekom nekoliko sljedećih mjeseci radio je u Hitnoj službi i Ambulanti obiteljske medicine DZ Samobor.

Tijekom Domovinskog rata aktivno je sudjelovao u Sanitetskom stožeru Republike Hrvatske, te kao doktor medicine u 150. brigadi Hrvatske vojske.

Specijalizaciju je započeo 1993. godine, dok je specijalistički ispit položio tri godine poslije. Od 1996. g. trajno je zaposlen u Klinici za Očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 1994. upisao je Poslijediplomski studij iz oftalmologije. Godine 2003. stekao je titulu Magistra znanosti s temom pod naslovom: „Multipla skleroza i oštećenje vidne funkcije“.

Sudjelovao je na mnogobrojnim domaćim i inozemnim stručnim kongresima i sastancima.

Od 2007. godine suradnik je na projektima „Oftalmološki deficiti u ranoj dijagnostici i praćenju multiple skleroze“ i „Sjögrenov sindrom – neurohumoralna regulacija autoimunosti i aterogeneza“ odobrenih od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa.